UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1967 — SÉRIE E - nº 167

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

(Diplôme d'Etat)

par

RENÉ PODEVIN

1re THÈSE

RECHERCHES PHARMACODYNAMIQUES
CHEZ L'ANIMAL RENDU DIABÉTIQUE PAR L'ALLOXANNE

2e THÈSE

LES MODIFICATIONS HÉPATIQUES
PROVOQUÉES PAR LA VIE EN L'ABSENCE DE MICROORGANISMES

Soutenues le 7 Décembre 1967

JURY

MM. A. QUEVAUVILLER, *Président*
G. RICHET, *Examinateur*
P. BINET, *Examinateur*

T H E S E S

présentées

A LA FACULTE DE PHARMACIE

DE L'UNIVERSITE DE PARIS

par

René PODEVIN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550011_0015

UNIVERSITE DE PARIS — FACULTE DE PHARMACIE

Année 1967 — SERIE E - n° 167

T H E S E S

présentées

A LA FACULTE DE PHARMACIE

DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

(Diplôme d'Etat)

par

RENE PODEVIN

Ière THESE

RECHERCHES PHARMACODYNAMIQUES CHEZ L'ANIMAL RENDU DIABETIQUE PAR L'ALLOXANNE

2ème THESE

LES MODIFICATIONS HEPATIQUES PROVOQUEES PAR LA VIE EN L'ABSENCE DE MICROORGANISMES

Soutenues le 7 Décembre 1967

JURY

MM. A. QUEVAUVILLER,	Président
G. RICHET,	Examinateur
P. BINET ,	Examinateur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION

MALANGEAU P.	Doyen
GUILLOT M. O	Assesseur
DELAVEAU P.	Assesseur
RODINEAU L.	Secrétaire Général
FERRARI (Mme S.)	Attachée Principale
JEANDEL L.	Attaché
ESPINASSE (Mme M.L.)	Attachée
BREHN A.	Attaché
JACOB A.	Attaché
MUR (Mme A.M.)	Attachée
FRIZOL (Mlle E.)	Attachée
TRICAN J.	Attaché

PROFESSEURS HONORAIRES

LAUNOY L. O .....
FLEURY P. O .....
PICON M. O .....
BEDEL C. .....

PROFESSEURS

CAVIER R.	Parasitologie (T)
COURTOIS J.	Chimie Biologique (T)
DEYSSON G.....	Botanique (T)
DILLEMANN G.	Législation et Déontologie (T)

DOMANGE L. O	Chimie Générale et Minérale (T)
GAUTIER J.A. O	Chimie Organique (T)
GIRARD M.	Biochimie Appliquée (T)
GUILLOT M. O	Physique (T)
JANOT M.M. O	Pharmacie Galénique (T)
LAMBIN (Mlle S.), ...	Microbiologie (T)
MALANGEAU P.	Chimie Analytique (T)
MICHEL R.	Endocrinologie (T)
MOREAU R.	Pharmacie Chimique (T)
MORETTE A.	Hydrologie (T)
PARIS R.	Matière Médicale (T)
QUEVAUVILLER A.	Hygiène et Education Sanitaire (T)
RAOUL Y.	Physiologie (T)
TRUHAUT R. O	Toxicologie (T)
VALETTE G. O	Pharmacodynamie (T)
BOUDENE C.	Toxicologie
DELAVEAU P.	Matière Médicale (Pathologie-Sémiologie) (T)
ELAHAUT J.M.	Chimie Générale et Minérale (T)
GERMAN A.	Microbiologie (Virologie) (T)
[redacted]	[redacted]
LE HIR A.	Pharmacie Galénique (T)
PIETTE M.	Hématologie (T)
RENAULT J.	Chimie Organique (T)
BOURDON R.	Chimie Analytique
COHEN Y.	Pharmacodynamie et Essai Biologique des Médicaments
LARUELLE P.	Physique
LECLERC M.	Hématologie
LE MOAN G.	Toxicologie
MANGEOT A.	Pharmacie Galénique Industrielle
POISSON J.	Pharmacie Galénique
RENAULT H.	Physique

REYNAUD P. ..... Pharmacie Chimique

ROSSIGNOL P. ..... Pharmacodynamie

MAITRES DE CONFERENCES

ADOLPHE C. ..... Physique 1° Année

BINET P. ..... Zoologie 1° Année

BORY J. ..... Hématologie - Immunologie

BOURRINET P. ..... Hygiène

[redacted] ..... [redacted]

COMBET-FARNOUX C. ..... Chimie Organique 1° Année

DELACOUX E. ..... Pharmacie Chimique

DESVIGNES A. ..... Cryptogamie

DIDRY J. ..... Mathématiques

ETIENNE J. ..... Mathématiques

GOUNELLE J.C. ..... Anatomie et Physiologie Humaines

GUERIN H. ..... Matière Médicale

GUERNET M. ..... Chimie Analytique

GUIGNARD J.L. ..... Botanique

HAZEBROUCQ G. ..... Physique

KHODADAD P. ..... Chimie Générale et Minérale 2° Année

MESTRE J. ..... Botanique

MIOCQUE M. ..... Chimie Organique

PAOLETTI C. ..... Toxicologie et Hygiène Industriell

PERCHERON F. ..... Biochimie Générale

PERLES R. ..... C.E.S. Biochimie

PLAT (Mme M.) ..... Législation

RIVET J. ..... Chimie Générale et Minérale

SAVEL J. ..... C.E.S. Parasitologie-Hématologie

SOULEAU C. ..... Chimie Générale et Minérale

YONGER J. ..... Chimie Analytique

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

AGNERAY J.	T.P. Chimie Biologique 3° Année
ASTIN C.	T.P. Physique 1° Année
BARNIER (Mlle S.)	Mathématiques
BERNARD (Mlle J.)	T.P. Microbiologie 4° Année
BESANCON P.	Mathématiques
BIGET (Mme M.P.)	Mathématiques
BLANC (Mme J.)	Enseignt. dirigé Chimie Organique
BOURNIQUE (Mlle C.)	T.P. Physiologie Végétale 2° Année
CARLIER A.	C.E.S. Pharmacie Galénique Industrielle
CENAC (Mme J.)	C.E.S. Parasitologie
CHARPENTIER (Mme M.)	Enseignt. dirigé Chimie Minérale et Générale 1° Année
CHOIX (Mlle M.)	T.P. Pharmacie Galénique 3° Année
CLAIR (Mlle G.)	T.P. Essais des drogues végétales
COMPAGNON P.	Enseignt. dirigé Chimie Organique
DAGRON C.	" " Chimie Générale et Minérale 2° Année
DAVY J.	C.E.S. Biochimie
DECAUDIN (Mlle M.T.)	T.P. Parasitologie 4° Année
DELCOURT A.	T.P. Botanique
DREUX C.	C.E.S. Electrochimie appliquée à l'analyse
DUMANT (Mlle G.)	Contrôle des Médicaments (Physico-Chimie)
DUPONT (Mme C.)	T.P. Pharmacodynamie
ETIENNE G.	T.P. Pharmacie Galénique 2° et 3° Année
FLEURY (Mlle S.)	Enseignt. dirigé Chimie Analytique Qualitative
FOGLIETTI (Mlle A.M.)	Chimie Biologique
GAYRAL P.	Zoologie 1° Année
GOURFAT (Mlle M.J.)	Enseignt. dirigé Botanique 1° Année

HAMON M.	T.P. Chimie Analytique Quantitative
HARISPE J.	T.P. Chimie Organique 2° Année
HENRY J.	T.P. Chimie 4° Année
HUBERT (Mme J.)	C.E.S. Bactériologie-Immunologie
JULIEN R.	Enseignt. dirigé Chimie Générale et Minérale
JUND (Mlle Y.)	C.E.S. Microbiologie-Bactériologie
LALEGERIE P.	C.E.S. Biochimie
LAROCHE J.	T.P. Physique 2° Année
LEBOEUF M.	C.E.S. Pharmacotechnie
LE DUC (Mlle Y.)	T.P. Chimie 4° Année
LEGER (Mme. N.)	Parasitologie 4° Année
LELUC R.	T.P. Microbiologie 4° Année
LEMONNIER A.	T.P. Chimie Analytique Quantitative
LEVILLAIN P.	Enseignt. dirigé Chimie Analytique
LIKFORMAN J.	Enseignt. dirigé Physique 1° Année
LONGEVIALLE (Mlle. M.)	Enseignt. dirigé Botanique 1° Année
MACCARIO J.	Mathématiques 1° Année
MAHUZIER G.	T.P. Chimie Analytique Qualitative
MANDEREAU J.	C.E.S. Pharmacotechnie Chimique
MARTIN-FRERE H.	T.P. Chimie Minérale 1° Année
MICHELET (Mlle A.)	Enseignt. dirigé Chimie Générale et Minérale 2° Année
MORIN (Mlle H.)	C.E.S. Pharmacodynamie
MOSKOVITZ H.	Enseignt. dirigé Chimie Organique 1°/2° Année
MOULIN P.	T.P. Physique 1° Année
NGUYEN PHU LICH	C.E.S. Toxicologie
NOTTEGHEM (Mme M.J.)	T.P. Zoologie 1° Année
PARIS M.	C.E.S. Contrôle des Médicaments (Biologie)
PESTIS J.	T.P. Anatomie et Physiologie 2° Année

POULLAIN P.	C.E.S. Hématologie
RAYNAUD G.	Physiologie
ROBERT (Mme M.)	C.E.S. Immunologie-Microbiologie
RODIER N.	T.P. Physique
ROLLEN (Mlle A.)	T.P. Botanique 1° Année
ROUSSELET F.	Biochimie Appliquée
ROUSSELET (Mlle R.)	T.P. Essais des drogues végétales
SEILLER (Mme M.)	C.E.S. Pharmacotechnie Galénique
STRUPLER (Mlle N.)	T.P. Chimie Générale et Minérale 1° Année
THUONG CONG T.	T.P. Chimie Analytique Quantitative
TROUPEL (Mlle S.)	T.P. Chimie Analytique Qualitative
VIERFOND J.M.	Enseignt. dirigé Chimie Organique 1°/2° Année
VILLERS J.	Physique

BIBLIOTHEQUE

RUYSSEN (Mlle Y.)	Conservateur en Chef
LAVAUD (Mlle S.)	Conservateur
DESGRIPPES (Mme A.)	Conservateur
BOUVRESSE (Mlle A.M.)	Bibliothécaire

AVANT-PROPOS

Au seuil de notre exposé nous tenons à remercier Mr. le Professeur A. QUEVAUVILLER qui nous a accueilli en 1963 dans son laboratoire. L'élaboration de ce travail dont il nous a proposé le sujet et indiqué les grandes lignes a pu grâce à d'amicaux conseils venir s'insérer dans ce qu'il a appelé la Pathopharmacodynamie. Qu'il soit assuré de notre profonde reconnaissance .

Nous devons à la générosité et à la compréhension de Mr. le Professeur G. RICHET d'avoir pu continuer ce travail. Qu'il nous soit permis en cette occasion de lui exprimer notre entier attachement .

Mr. le Professeur P. BINET a bien voulu faire partie de ce jury, nous sommes heureux ici de le remercier de l'intérêt qu'il nous a toujours témoigné .

Nous tenons à remercier Melle S. GARCET, Mr. E. COMOY, ainsi que le Docteur L. MOREL-MAROGER et le Docteur V.N. HUYEN pour leurs études histologiques qui nous ont été si utiles .

Il nous est agréable de remercier tous nos camarades de laboratoire, dont l'assistance a facilité l'accomplissement de ce travail. Qu'ils soient assurés de notre amicale reconnaissance .

Enfin nous n'oublions pas avec quelle affabilité Melle M.J. LAROCHE nous a accueilli dans son laboratoire de l'Institut des Substances Naturelles du C.N.R.S. à GIF-sur-YVETTE, nous permettant ainsi de procéder à des recherches expérimentales relatives à notre deuxième sujet de thèse .

SOMMAIRE

	Pages
I - INTRODUCTION	I
II - DIABETE ALLOXANNIQUE	3
A - Historique	3
B - Mécanisme de l'action diabétogène de l'alloxanne	3
C - Analogie entre le diabète créé par l'alloxanne et le diabète humain	7
D - Création du diabète alloxannique chez l'animal	9
III - ACTION DES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL	I3
A - Barbituriques et anesthésiques volatils	I3
I) - Barbituriques	I3
I°) - Activité hypnotique du Mébubarbital, du Thiopental et du Phénobarbital chez la Souris diabétique	I4
2°) - Métabolisme du Thiopental chez la Souris diabétique	2I
3°) - Discussion	26
II) Anesthésiques volatils	29
Ether- Halothanne	
B - Anesthésiques locaux	3I
C - Excitants	35
Etude de l'Amphétamine, du Pentétrazol et de la Strychnine .	
IV - ACTION DES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX VEGETATIF	4I
A - Adrénaline, Nor-Adrénaline, Tyramine	43
I) - Méthodes	43

Pages

2) - Résultats 43

a) - Action de l'Adrénaline chez le Lapin 43

b) - Action de l'Adrénaline et de la Nor-Adrénaline chez le Rat 44

c) - Action de la Tyramine chez le Rat 44

d) - Excrétion urinaire comparée du Méthoxy-hydroxyphénylglycol (MHPG) chez les Rats diabétiques et témoins 5I

3) - Discussion 55

B - Acétylcholine (AC.) 59

I) - Action de l'AC. chez le Rat diabétique -

2) - Détermination de l'activité pseudocholinestérasique chez le Rat 6I

3) - Résultats -

V - ACTION DES MEDICAMENTS DE LA PLAQUE MOTRICE 65

A - Méthodes -

B - Résultats 66

I) - Blocage neuromusculaire provoqué par la d-tubocurarine chez le Rat diabétique -

2) - Réversibilité de la curarisation par la Néostigmine 68

3) - Action curarisante du Suxamethonium 70

4) - Discussion 75

VI - CONCLUSION 77

VII - BIBLIOGRAPHIE 8I

I - INTRODUCTION

On sait depuis longtemps que l'activité de nombreux médicaments se trouve modifiée par différents états pathologiques. Certes au cours de déficits fonctionnels bien particuliers, tels l'insuffisance rénale ou hépatique, l'action de certains médicaments sera exaltée simplement par défaut d'élimination rénale ou par diminution du catabolisme au niveau de la cellule hépatique. Cependant à côté des phénomènes simples, il existe chez le malade des susceptibilités médicamenteuses qui restent inexpliquées. L'étude systématique des modifications de l'activité des médicaments chez l'animal malade a été désignée par A. QUEVAUVILLER (II3) sous le nom de pathopharmacodynamie ou patho - pharmacologie. C'est ainsi qu'avec ses collaborateurs, il a effectué diverses recherches sur les animaux tuberculeux (92), alcooliques (I2), hyperlipidiques (II6), impaludés (II5) etc ... Des travaux similaires ont été effectués sur la tolérance médicamenteuse au cours de l'insuffisance rénale chez l'homme (RICHET et Coll. (I24). Le Professeur A. QUEVAUVILLER nous a confié l'étude de l'action des médicaments chez l'animal rendu diabétique .

Les raisons possibles d'une susceptibilité ou d'une hyposensibilité particulière à certains médicaments chez les animaux diabétiques, peuvent être recherchées dans les phénomènes d'acidose observés par BAILEY et Coll. (7). L'acidose favorise l'action de la plupart des barbituriques , des sulfamides, des salicylés, de la d-tubocurarine, FOLDES (49). D'autres facteurs comme le défaut de synthèse et d'utilisation de composés riches en énergie , les désordres neurologiques, FIELD (46),ELIASSON et Coll. (40,4I) , enfin les modifications biochimiques profondes de certains tissus sont susceptibles d'interférer avec le métabolisme de quelques médicaments chez l'animal rendu diabétique .

Le diabète alloxannique peut être considéré comme une pancréatectomie partielle produite par un agent chimique. Ceci signifie que les diabètes obtenus peuvent varier du diabète le plus léger au plus sévère. La création du diabète par l'alloxanne chez l'animal, ainsi que le mécanisme d'action présumé de ce composé seront examinés en premier lieu. La deuxième partie sera consacrée à l'étude des médicaments du système nerveux central. Dans un troisième chapitre nous traiterons principalement de l'hyposensibilité des animaux diabétiques aux catécholamines et à la Tyramine. L'action des curarisants chez le Rat diabétique terminera cette étude .

II - DIABETE ALLOXANNIQUE -

A - Historique

En 1937 JACOBS (71) a observé chez le Lapin après injection d'Alloxanne une hyperglycémie passagère, bientôt suivie d'une phase hypoglycémique intense entraînant rapidement la mort des animaux. JACOBS n'avait donné aucune explication à ces variations de la glycémie. L'action diabétogène de l'Alloxanne ne fut démontrée qu'en 1943 par DUNN, SHEEHAN et Mc. LETCHIE chez le lapin (39). Peu de temps après cette découverte BAILEY et Coll. (5), DUNN et Coll. (38), GOLDNER et Coll. (52) obtinrent un diabète permanent chez le lapin, le rat et chez le chien .

B - Mécanisme de l'action diabétogène de l'Alloxanne

Le diabète peut être produit expérimentalement chez les animaux par l'injection d'Alloxanne. A l'examen histologique du pancréas on observe une destruction des cellules β des ilôts de Langerhans. BAILEY et Coll. (6), HUGHES et Coll. (66), INGLE (70). Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer ce phénomène sélectif. Selon HURTLEY et Coll. (68), BRUCKMANN et Coll. (16), RESNIK et Coll. (122), l'Alloxanne détruirait les cellules β par décarboxylation de leurs α-amino-acides. Cette réaction est généralement désignée dans la littérature sous le nom de "réaction de STRECKER" (133). Mais cette hypothèse semble improbable car la nécrose des ilôts langerhansiens apparaît bien avant la décarboxylation des α-amino acides. D'autre part, l'administration d'autres "réactifs de STRECKER", tels que le diméthyl-alloxanne ou le méthyl-propyl alloxanne ne produit pas de diabète .

L'Alloxanne pourrait exercer son action diabétogène en chélatant les métaux, KADOTA (75), LANDAU et Coll. (89). En effet on sait depuis longtemps que l'Alloxanne est un agent chélatant,

DENIGES (32) , DUBSKY et Coll. (36), LANGE et Coll. (91), MULDER (108), et que par ailleurs des diabètes ont été obtenus chez l'animal au moyen d'autres composés chélateurs, DUNN et Coll.(39), KADOTA (75), Cependant selon RESNIK et Coll. (121) l'alloxanne ne semble séquestrer les métaux qu'à un pH très élevé, après transformation en acide alloxannique , ARCHIBALD (1), RICHARDSON et Coll. (123), SELINGSON et Coll. (128), l'agent séquestrant serait donc en réalité l'acide alloxannique produit non diabétogène .

LAZAROW (94), (95), PATTERSON et Coll.(111) ont pensé que l'Alloxanne aurait une action diabétogène par blocage des groupements thiols. L'Alloxanne se combinerait aux groupements SH de certains enzymes entraînant ainsi la destruction des cellules β . Des composés sulfhydrylés comme le Glutathien et la Cystéine empêcheraient cette action, et protégeraient ainsi les animaux du diabète alloxannique, LAZAROW (93). Cependant les cellules B à cause de leur spécialisation dans la synthèse des ponts bisulfures de l'insuline pourraient manquer de ces composés, LAZAROW (94,95), ce qui expliquerait leur hypersensibilité à l'Alloxanne. Mais cette hypothèse ne repose sur aucune preuve expérimentale .

Mc. DONALD (103) par des déterminations histochimiques chez le Rat , FALKNER (45), par microdosage chimique chez le poisson ont montré qu'il n'y avait pas de diminution de la teneur en groupements sulfhydrylés libres dans les cellules des ilôts par rapport aux autres tissus. Toutefois l'injection d'Alloxanne avait sélectivement diminué le contenu en Glutathion oxydé des ilôts de Langerhans à la fois des pancréas des rats (103) et des poissons (45). Par ailleurs P. DINET (11) a montré qhez le Rat que l'administration d'Alloxanne provoquait une diminution du taux de Glutathion sanguin. Chez les animaux dont les réserves en Glutathion sont effondrées, il observe une augmentation de l'action diabétogène de l'Alloxanne. Par contre, quand le taux de Glutathion hépatique est élevé il ne peut obtenir aucune protection vis-à-vis de l'action de l'Alloxanne. L'obstacle principal à la compréhension de l'action de l'Alloxanne provient de la méconnaissance pratiquement totale des processus biochimiques qui ont lieu dans les ilôts de Langerhans .

L'action sélective de l'Alloxanne pourrait s'expliquer selon KLEBANOFF (81) par la sécrétion d'un suc pancréatique alcalin par les tissus des acini, ce qui provoquerait une acidification des cellules B. L'Alloxanne étant plus stable en milieu acide qu'en milieu alcalin , ARCHIBALD (1), BANERJEE et Coll. (8), RICHARDSON et Coll. (123), SELINGSON et Coll. (128) pourrait pénétrer plus rapidement les membranes des cellules B des ilôts . Cependant il est difficile de comprendre comment la sécrétion du suc pancréatique par les cellules des acini pourrait changer le pH des cellules B comme l'a décrit KLEBANOFF (81). De plus le diabète alloxannique a été créé chez des espèces où les ilôts sont isolés des cellules des acini, FALKNER (45), LAZAROW et Coll. (96) , MURREL et Coll. (109).

Toutefois l'idée la plus ancienne pour expliquer le mode d'action de l'Alloxanne sur les cellules B est que ce produit devait se concentrer fortement dans les ilôts. BRUCKMANN et Coll. (16), JANES et Coll. (74), LEE et Coll. (97) étudièrent chez le Rat la distribution de l'Alloxanne dans différents organes . Ces auteurs n'ont pas observé d'accumulation sélective de l'Alloxanne dans le pancréas. Cependant les ilôts ne représentent qu'environ 1% du poids total du pancréas, et l'Alloxanne peut très bien s'être concentré dans les cellules, sans que ce phénomène ait pu être observé . LANDAU et REINOLD (89) ont essayé de surmonter cette difficulté par des techniques autoradiographiques; ils étudièrent la distribution de l'Alloxanne ^{14}C chez le Rat. Quoique la radioactivité soit plus importante dans les cellules B que dans les cellules des acini, elle est encore bien plus forte dans d'autres organes ; il semble donc que les ilôts ne concentrent pas électivement l'Alloxanne , ceci n'est pas surprenant, si l'on considère que l'Alloxanne injecté agit très rapidement. Quand la circulation sanguine est arrêtée dans une portion du pancréas uniquement pendant l'injection les cellules B de cette portion du pancréas ne sont pas endommagées, GOMORI et Coll. (53). Ce fait est en accord avec l'instabilité de l'Alloxanne dont la durée de "demi-vie" est d'environ une minute à la température du corps et à pH 7,40. ARCHIBALD (1) BANERGEE et Coll. (8), LEECH et Coll. (98), PATTERSON et Coll. (110) ,

RICHARDSON et Coll. (I23), SELINGSON et Coll. (I28), VEKSLER (I36). Il paraît donc improbable qu'une concentration sélective puisse apparaître en si peu de temps .

Devant ces faits , des recherches récentes pour expliquer le mécanisme d'action de l'Alloxanne ont été fondées sur une distribution non sélective de cette substance COPERSTEIN et Coll. (26).

En I966 les études isotopiques de LANDAU et REHOLD ont été reprises par HAMMARSTROM et ULLBERS (59). Ces auteurs ont étudié la répartition de l'Alloxanne - 2 - I4C chez la souris par autoradiographie de l'animal entier, et par microautoradiographie, 5 minutes, I5 minutes , 60 minutes et 24 heures après l'injection d'une dose non diabétogène d'Alloxanne. Ils constatent que la concentration de la radioactivité dans les ilôts excède de beaucoup celle de tous les autres tissus. De plus la diminution de la concentration en I4C est plus rapide dans le sang et dans la plupart des autres tissus qu'elle ne l'est dans les ilôts de langerhans .

L'affinité de l'Alloxanne pour les cellules β semble spécifique, car ses produits de dégradation non diabétogènes ne s'accumulent pas dans les ilôts .

C - Analogie entre le diabète créé par l'Alloxanne chez les animaux, et le diabète humain -

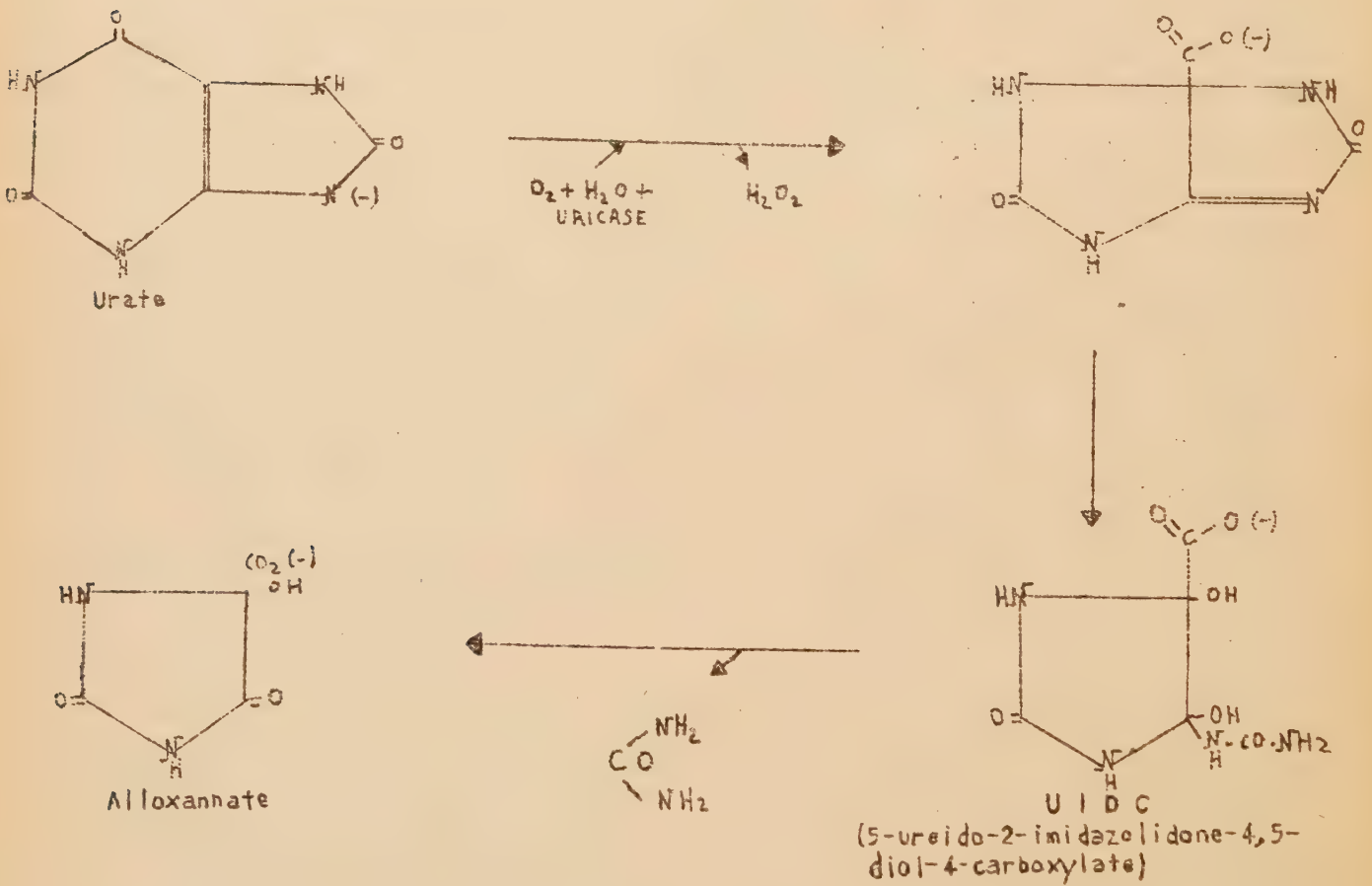
Selon MERKLEN (I05) certaines formes de diabètes humains ont des traits communs avec ceux provoqués chez l'animal et notamment avec le diabète alloxannique. De plus certains diabètes chez l'Homme ont vraisemblablement une origine chimique, comme les diabètes légers survenant chez des sujets goutteux. Quoique très discutée par MIKKELSEN (I06), TALBOT (I34), cette association entre goutte et diabète a été notée dès I768 par R. WHYTT (I40) qui décrit un patient goutteux avec polyurie. La plupart des grands physiologistes et cliniciens du XIXè siècle, tels que TROUSSEAU (I35), GARROD (50) et CHARCOT ont aussi remarqué cette association. Récemment WHITHOUSE et CLEARY (I39) notent que I0% de leurs patients goutteux sont aussi diabétiques. Un pourcentage similaire est rapporté par HERLANN (62). La relation entre le métabolisme des glucides et celui de l'acide urique est évidente, si l'on considère le fort pourcentage de diabétiques parmi les sujets goutteux. Il est à noter que chez la majorité de ces patients la goutte apparaît avant le diabète .

Quel mécanisme chimique pourrait relier la goutte et le diabète ?

- L'acide urique a une formule très voisine de celle de l'Alloxanne et provoquerait une destruction des cellules B des ilôts de Langerhans; une action diabétogène de ce composé a été démontrée chez le lapin par GRIFFITHS (58) , mais ces expériences n'ont pas été confirmées par COLLINS - WILLIAMS et Coll. (24) par contre LOUBATIERES a pu les reproduire.

- L'Alloxanne est diabétogène chez l'Homme et a été utilisé à des fins thérapeutiques par BRUNSCHWIGG et Coll. (I7), CONN et Coll. (25) , GILCHRIST et Coll. (5I). Quoique extrêmement instable, ce

composé a été décelé dans certains liquides biologiques, dès le XIXè siècle par LIEBIG (99) , puis par LANG (90). A l'aide de méthodes de dosages plus spécifiques, LOUBATIERES et Coll. (IOI) ont mis en évidence la présence d'Alloxanne dans le sang humain. L'origine de l'Alloxanne n'est pas établie, il semble dériver de l'acide urique . Lors de l'uricolyse intestinale, il se formerait selon le schéma suivant :



L'uricolyse est importante chez les sujets goutteux, et l'Alloxanne serait ainsi produit en grande quantité. Cet hypercatabolisme de l'acide urique au niveau intestinal pourrait expliquer l'interrelation goutte diabète chez l'Homme .

D- Création du diabète alloxannique chez l'animal

I) - Animaux utilisés :

Nous avons administré de l'Alloxanne à environ 50 lapins, 500 rats et I.000 souris. Tous les animaux utilisés étaient du sexe mâle, ces derniers étant plus sensibles que les animaux femelles, FOGLIA et Coll. (48), RODRIGUEZ (I26). Les poids moyens étaient respectivement pour le Lapin, le Rat et la Souris , de 2 Kg,500, 200 g et 20g.

Nous n'avons pris aucune précaution spéciale pour l'alimentation soit avant l'injection d'Alloxanne , soit après celle-ci (Alimentation Standard sous forme de biscuits U.A.R.). L'eau est donnée à volonté .

2) - Techniques d'administration :

a) - Nous avons utilisé les solutions d'Alloxanne aussitôt après leur préparation. Toutefois, des solutions dans l'eau distillée ou dans NaCl 0,I5 M présentent une réaction acide, et conservent leur action diabétogène pendant plusieurs jours. Le produit utilisé est le monohydrate d'Alloxanne .

b) - Nous avons administré les doses suivantes :

chez la Souris 90 mg/Kg en solution à 0,9% dans NaCl 0,I5 M,
chez le Rat I85 mg/Kg en solution à I,84% dans l'eau distillée,
chez le Lapin, I20 mg/Kg en solution à 6% dans l'eau distillée .

c)- C'est la voie I.V. qui est sans conteste la plus efficace, c'est elle que nous avons adoptée pour créer le diabète chez le Lapin et la Souris. Chez le Rat, la difficulté de la voie veineuse nous a fait préférer la voie intrapéritonéale. Le produit est injecté en une seule fois, en 60 secondes chez le Lapin dans la veine marginale de l'oreille , et en environ 3 secondes chez la Souris dans l'une des

veines caudales. Chez le Lapin des doses quotidiennes répétées provoquent une destruction progressive des ilôts de Langerhans, BAILEY et Coll. (7), KENNEDY et Coll. (78). Ainsi que l'indiquent les résultats du tableau I, cette méthode donne de bons résultats. Elle est moins douloureuse qu'une dose unique, et évite ainsi l'emploi des anesthésiques qui sensibilisent les animaux aux effets toxiques de l'Alloxanne .

d) Les lapins étant très sensibles à la phase d'hypoglycémie survenant 5 à IO heures après l'administration de l'ALLoxanne , nous avons injecté systématiquement du glucose en solution hypertonique pendant cette période . Le Lapin, le Rat et la Souris diabétiques peuvent survivre longtemps sans administration d'insuline. Nous n'avons donc utilisé cette dernière que pour l'étude d'épreuves pharmacodynamiques .

Tableau I

Effet de l'Alloxanne administré par voie intraveineuse de façon isolée ou répétée chez le Lapin

Répartition des animaux I5 jours après la dernière injection d'Alloxanne	Doses d'Alloxanne		
	I50mg/Kg injection unique	60 mg/Kg/jour pendant 3 jours	60 mg/Kg/jour pendant 3 jours puis 3 jours plus tard, injection unique 90 mg/Kg
Diabétiques	2	2	8
Intacts	6	IO	4
Morts	4	0	0
Total	I2	I2	I2

3) - Critères du diabète :

A côté de phénomènes aisément observables, comme la perte de poids et la polyurie qui sont de règle lorsque le diabète est établi, d'autres critères sont nécessaires pour estimer la gravité du diabète.

a) - Critères chimiques : Ils ont été utilisés pour confirmer ou infirmer l'état diabétique et pour suivre l'évolution de celui-ci. Nous avons choisi une méthode simple et rapide du dosage du glucose dans le plasma et l'urine. Cette technique a été décrite par E. HULTMAN (67) et modifiée par HYVARINEN et Coll. (69) et DUBOWSKI (35), le glucose en présence d'une solution acétique d'orthotoluidine et de thiourée donne après chauffage une coloration qui est appréciée au spectrophotomètre à 620 mM (J. YVON Stand MV). En général nous avons contrôlé de façon qualitative l'état diabétique avant chaque expérience chez la Souris, par l'examen des urines, à l'aide du Clinistix. *

b) - Des critères histologiques : Nous avons fait procéder à cette étude chez le Lapin, le Rat et la Souris. Les observations ont montré l'absence de lésions au niveau hépatique et une nécrose constante des ilôts de Langerhans.

La comparaison entre les souris témoins et les diabétiques fait apparaître les faits suivants : Chez les diabétiques et chez les témoins l'aspect du pancréas exocrine est identique, en revanche chez les diabétiques les ilôts de Langerhans ont presque totalement disparu. Chez les diabétiques on observe des modifications des artérioles pancréatiques : hyalinose artériolaire, dépôts fibrinoïdes intra-artériolaires .

---

* Clinistix : Bandelettes de papier filtre imprégnées d'une solution hydroalcoolique d'orthotoluidine-glucose oxydase-péroxydase du raifort.

Le muscle strié et la rate sont identiques dans les deux groupes d'animaux. La charge glycogénique du foie est réduite chez les diabétiques par comparaison avec les témoins.

On observe au niveau du rein des lésions discrètes mais indiscutables : présence de quelques volumineux dépôts PAS + (mucopolysaccharides neutres) sous-endothéliaux dans les glomérules, hyperplasie mésangiale diffuse, et enfin des lésions artériolaires focales : dépôts fibrinoïdes et hyalins dans les artérioles pré et juxta-glomérulaires .

4) - Sensibilité, stabilité et évolution du diabète chez le Lapin, le Rat et la Souris :

De ces trois espèces, c'est la Souris qui est la plus sensible à l'action diabétogène de l'Alloxanne , le rendement est voisin de 80% et la mortalité est faible (Fig. I). Chez le Lapin et surtout chez le Rat la dose toxique est très voisine de la dose diabétogène DE MOOR (31). Une fois le diabète établi, celui-ci se stabilise en général chez ces trois espèces qui présentent alors un déficit insulinique partiel. Dans d'autres cas quelques jours après l'injection d'Alloxanne, les animaux guérissent, cette récupération de la tolérance aux glucides a été constatée chez le Lapin, le Rat et la Souris BERTHOUD (9), DE MOOR (30), CHANAI RUANGSIRI (22).

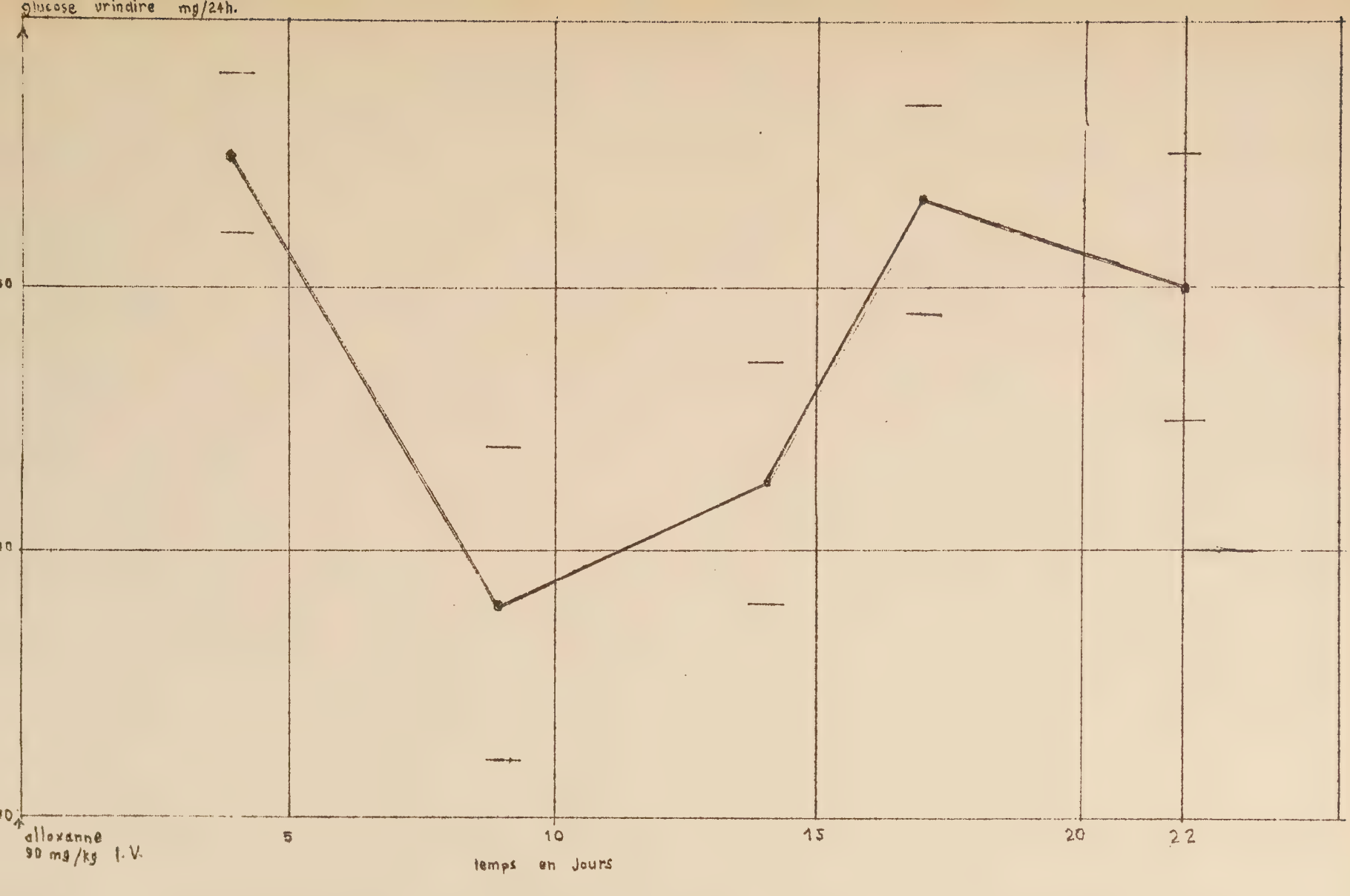


FIG. 1. Action diabétogène de l'alloxanne administré à 28 souris, 3 souris sont mortes le 4ème jour, chaque point indique la glycosurie moyenne mesurée chez 25 animaux.
Les traits parallèles représentent l'erreur type de la moyenne.

III - ACTION DES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL-

A - BARBITURIQUES ET ANESTHESIQUES VOLATILS-

I) - Barbituriques :

Ces médicaments peuvent être classés suivant leur sort métabolique en trois grands groupes (Tableau II). Quoique grossière cette classification permet de prévoir leurs modalités d'action chez les animaux présentant une affection particulière. Ainsi dans l'insuffisance rénale, on peut prévoir une exaltation des effets des barbituriques du groupe I, et dans l'insuffisance hépatique une augmentation de l'activité des barbituriques du groupe II.

Tableau II

Mode d'excrétion ou de dégradation des principaux barbituriques
modifié d'après GOODMAN et GILMAN (55)

I. - Dégradation hépatique et excrétion rénale associées	
. Aprobarbital	. Cyclobarbital
. Butallylonal	. Méphobarbital
. Butethal	. Vinbarbital
. Barbital	. Phénobarbital
II - Dégradation hépatique dominante	
. Allobarbital	. Mébubarbital
. Amobarbital	. Probarbital
. Hexethral	. Secobarbital
III - Dégradation hépatique après accumulation dans le tissu graisseux -	
. Hexobarbital	. THiamytal
. Thialbarbital	. Thiopental

L'influence de l'état diabétique sur l'activité et le métabolisme de l'hexobarbital a été étudié par DIXON et Coll. (34), qui rapportent une augmentation de l'activité anesthésique de ce barbiturique chez le Rat rendu diabétique par l'Alloxanne.Cet accroissement de l'effet hypnotique serait provoqué par un ralentissement du catabolisme de ce composé au niveau hépatique . C'est pourquoi il nous a paru intéressant d'étudier trois barbituriques appartenant à des groupes différents (Mébubarbital, Thiopental et Phénobarbital). Nous avons évalué l'activité hypnotique de ces trois barbituriques comparativement chez les animaux sains et chez les animaux diabétiques .

I°) - Activité hypnotique du Mébubarbital , du Thiopental et du Phénobarbital chez la Souris diabétique

a) - Protocole expérimental

Nous avons utilisé des souris mâles d'un poids moyen de 22g. Le diabète était réalisé de 8 à 20 jours avant l'expérimentation. Nous avons administré les barbituriques soit par voie intraveineuse, soit par voie intrapéritonéale à différentes doses :

. Mébubarbital	20 et 40 mg/Kg	voie I.V.
. Thiopental	35 et 70 mg/Kg	voie I.V.
. Phénobarbital	300 mg/Kg	voie I.P.

Le temps de sommeil est le temps pendant lequel le réflexe de retournement est aboli. Les essais ont été effectués à une température comprise entre 20 et 22°C.

b) - Résultats

Ils sont consignés dans les tableaux III, IV, V et VI.

Nous n'avons noté aucune différence dans l'activité hypnotique du Mébubarbital chez les souris rendues diabétiques et chez les souris normales (Tableau III). Par contre avec son homologue soufré le Thiopental on note une nette augmentation de la toxicité (Tableau IV) ($P < 0,05$) et de l'activité anesthésique de ce composé chez les souris diabétiques (Tableau V) ($P < 0,05$) .

T A B L E A U III

Action hypnotique du Mébubarbital administré par voie I.V. aux doses de 20 et 40 mg/Kg chez des souris diabétiques

Souris	Action hypnotique du Mébubarbital administré par voie intraveineuse aux doses de :	
	20 mg/Kg	40 mg/Kg
	Temps de sommeil en secondes	Temps de sommeil en minutes
Témoins		
1	90	72
2	60	39
3	90	17
4	70	24
5	60	9
6		0
M ± sm	74 ± 6,8	26 ± 2,98
Diabétiques		
1	60	31
2	80	16
3	75	79
4	70	164
5	65	13
6		13
7		25
8		230
M ± sm	70 ± 3,5	79 ± 32,2
	Non significatif	

T A B L E A U IV

Activité hypnotique du Thiopental administré à la dose de 70 mg/Kg par voie I.V. chez les souris diabétiques

Souris mâles	Poids en grammes	Temps de sommeil en minutes
Témoins		
1	23	24
2	19	55
3	22	300
4	25	86
5	28	102
6	26	19
7	28	14
Diabétiques		
1	22	+
2	21	>330
3	16	+
4	22	+
5	17	+
6	22	+
7	25	>330

\+ Souris non réveillées 330 minutes après l'injection et mortes à des temps variables après l'administration du Thiopental

$\chi^2 = 4,97 \quad P < 0,05$

T A B L E A U V

Activité hypnotique du Thiopental administré à la dose de 35 mg/Kg par voie I.V. chez les souris diabétiques

Souris mâles	Poids en grammes	Temps de sommeil en minutes
Témoins		
1	21	4
2	20	6
3	21	3
4	21	4
5	22	3
6	21,5	3
7	21	3
8	19	5
9	22	4
10	21	5
		$m \pm sm = 4 \pm 0,33$
Diabétiques		
1	25	15
2	23	20
3	17,5	26
4	17	98
5	25	49
6	22	31
7	18,5	15
8	19	180
		$m \pm sm = 54 \pm 20,47$

Augmentation de 13,5 fois de l'action hypnotique du Thiopental chez les animaux diabétiques $F = 7,69$ - $F\ 0,05 = 4,49$

- En ce qui concerne l'action du Phénobarbital chez la Souris diabétique les résultats tels qu'ils apparaissent dans le Tableau VI indiquent que le temps d'endormissement qui est en moyenne de 20 ±2mn chez les animaux témoins, n'est plus que de IO ± 0,77 mn chez les diabétiques ($P < 0,0I$). 24 heures après l'injection, aucun animal témoin n'est mort, alors que 50 % des souris diabétiques sont mortes. 48 heures après l'administration du barbiturique, tous les animaux témoins sont réveillés contre un seul dans le groupe des diabétiques, toutes les autres souris étant mortes .

- Action du Phénobarbital administré à la dose de 300 mg/Kg chez les souris diabétiques prétaitées par l'insuline :

Les résultats du Tableau VI montrent que si le temps d'endormissement reste différent entre les deux groupes d'animaux, ni la toxicité, ni l'activité anesthésique ne diffèrent significativement entre les souris diabétiques et témoins. Ainsi entre les deux groupes d'animaux diabétiques, la toxicité du Phénobarbital est significativement plus faible chez les souris prétraitées par l'insuline $X^2 = 5,72 \quad P < 0,02$

Les résultats que nous avons obtenus avec ces trois barbituriques nous ont conduit à étudier les éventuelles modifications du métabolisme de l'un d'entre eux, le Thiopental sous l'influence du diabète .

T A B L E A U VI

Activité hypnotique et toxicité du Phénobarbital administré par voie I.P. à la dose de 300 mg/Kg chez des souris diabétiques et chez des souris diabétiques traitées par l'insuline +

Souris	Nombre d'animaux	Temps d'endormissement en mn M ± σm	24 heures après l'injection		48 heures après l'injection	
			Animaux morts	Animaux réveillés	Animaux morts	Animaux réveillés
Témoins	10	20 ± 2	0	6	0	10
Diabétiques	10	10 ± 0,77	5	0	9	1
		F ++ = 15 F 0,01 = 8,28	X^2 = 4,26 P<0,05		X^2 = 12,8 P<0,01	
Témoins	10	16 ± 1,13	0	5	0	10
Diabétiques + insuline	9	11 ± 0,80	2	1	3	5
		F^{++} = 12,5 F 0,01 = 8,40	X^2 = 0,55 Non significatif		X^2 = 1,5 Non significatif	

\+ Insuline, (Endopancrine) 1 U.I. par animal, en injection sous-cutanée 5 heures avant l'expérience.

2°) - Métabolisme du Thiopental chez la Souris diabétique

Ce n'est pas un barbiturique à action courte comme il a été trop souvent écrit GOODMAN et Coll. (55), JAILER et Coll. (73). La concentration plasmatique du Thiopental décroit tapidement dans les dix minutes suivant l'injection, puis ensuite beaucoup plus lentement (Fig. 2). La décroissance primitive rapide est due à une captation du produit par les tissus, et la seconde partie de la courbe de pente plus faible reflète uniquement la destruction du Thiopental. Ceci a été décrit chez l'Homme et le Chien par BRODIE et Coll. (I4).

a) - Méthodes

Nous avons injecté le Thiopental par voie intraveineuse avec des solutions faites extemporanément et isotoniques. Le sang est prélevé par section des carotides. Pour recueillir l'urine, le pénis est lié après l'injection du barbiturique puis en temps voulu, l'abdomen est ouvert et l'urine ponctionnée directement dans la vessie à l'aide d'une seringue .

Dosage du Thiopental : L'étude de la répartition de ce barbiturique dans les liquides biologiques nécessite des techniques sensibles, c'est pourquoi nous avons fait appel à la méthode de BRODIE et Coll. (I4).

Pour le plasma et l'urine : Le Thiopental est isolé des liquides précédents acidifiés par un mélange d'éther de pétrole et d'alcool isoamylique. La faible quantité des catabolites du Thippental qui sont également extraits, est enlevée par lavage du solvant avec une solution de $NaH_2 PO_4$ I,5 M. L'agitation de la phase organique ainsi lavée avec une solution d'hydroxyde de sodium 2,5 N fait passer le barbiturique dans la solution alcaline dont l'absorption en lumière ultraviolette est mesurée à 305 mμ à l'aide d'un spectrophotomètre JOBIN YVON (Stand MV).

Pour le foie: celui-ci est broyé dans de l'eau distillée, une partie de la solution homogène obtenue est traitée comme précédemment. Comme les tissus ont un blanc considérable et variable la lecture est faite à 305 et à 330 mμ, à cette dernière longueur d'onde l'absorption du Penthiobarbital est diminuée de 90 % alors que les composés parasites absorbent généralement de la même façon à 305 et à 330 mμ.

b) - Résultats

Nous avons mis en évidence les faits suivants :

α) Décroissance de la concentration plasmatique du Thiopental après injection intraveineuse de 50 mg/Kg.

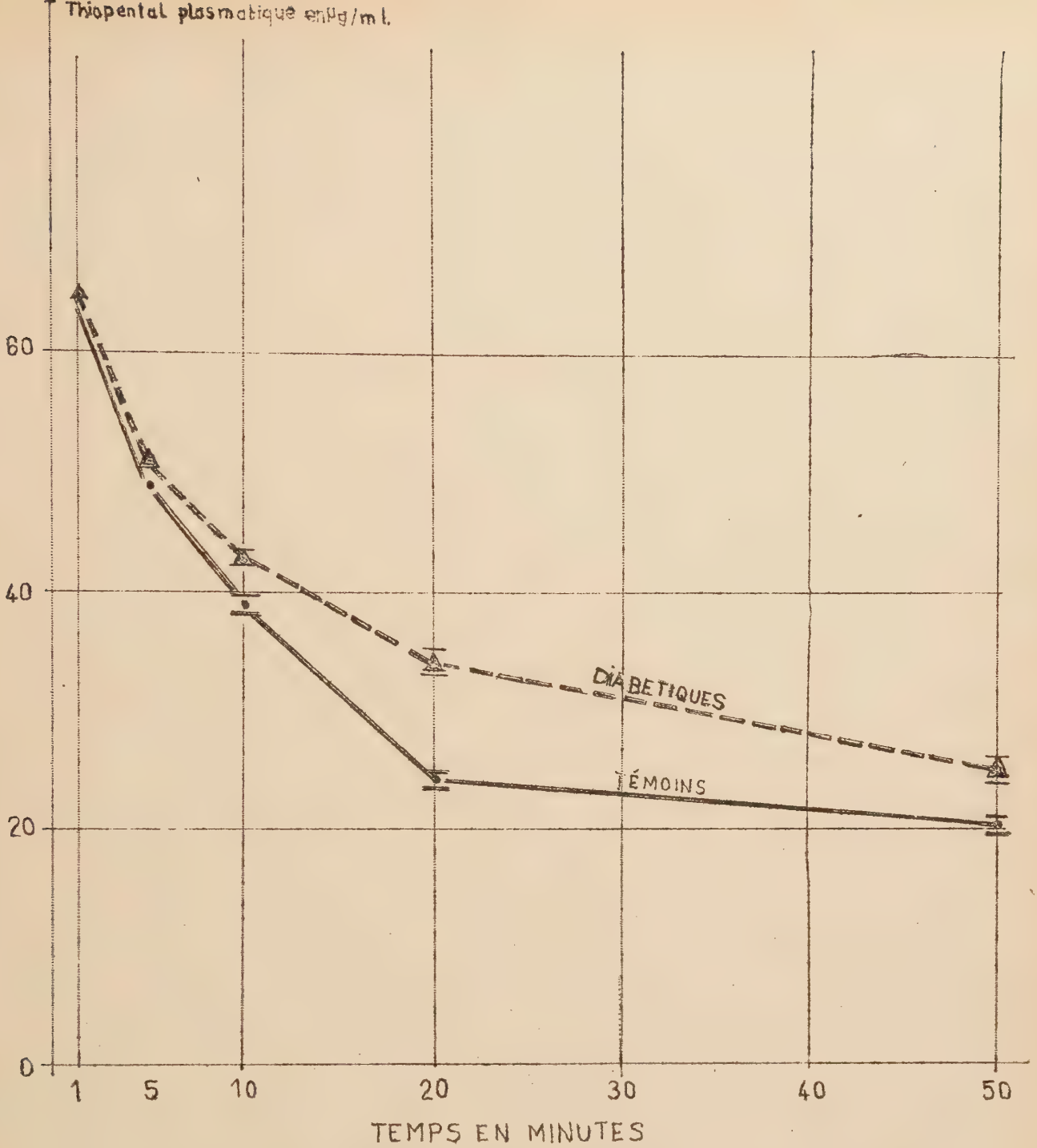
72 souris comprenant un nombre égal d'animaux diabétiques et témoins sont également réparties en 4 groupes de 12 et 1 groupe de 24. Les animaux sont sacrifiés 1, 5, 10, 20 et 50 minutes après l'injection du barbiturique (à la vingtième minute 24 animaux sont utilisés).

La figure 2 montre qu'aux temps 1, 5 et 10 minutes, les taux plasmatiques sont voisins dans les deux groupes d'animaux. A la vingtième et à la cinquantième minute les concentrations plasmatiques en Thiopental sont significativement plus élevées chez les souris diabétiques :

(20 mn : F^{**} = 96 F0,01 = 7,88 - 50 mn : F^{**} = 13,25 F0,01= 9,65

β) Diminution de la concentration hépatique du Thiopental après injection I.V. d'une dose unique de 50 mg/Kg.

24 souris diabétiques et 23 souris témoins réparties en 4 groupes reçoivent le barbiturique par voie intraveineuse et sont sacrifiées 1, 5, 10 et 20 minutes après l'injection.



— Décroissance de la concentration plasmatique du Thiopental, après injection I.V. de 50mg/kg.

— Chaque point représente la moyenne des valeurs obtenues pour 6 animaux, excepté à la 20ème minute ou chaque groupe comprend 12 animaux

— Les traits parallèles représentent l'erreur type de la moyenne.

Les résultats du Tableau VII indiquent que la captation par le foie est identique dans les deux groupes, les concentrations ne sont pas significativement différentes I et 5 minutes après l'injection. A la dixième et à la vingtième minute les concentrations hépatiques en Thiopental sont significativement plus élevées chez les souris diabétiques ($P < 0,01$).

T A B L E A U VII

Décroissance de la concentration hépatique du Thiopental après injection I.V. de 50 mg/Kg

Prélèvements Temps en min. après injec. I.V. de 50 mg/Kg de Thiopental	Thiopental en µg/g de foie (m ± 2 Sm) Nombre d'animaux ( )		
	Diabétiques	Témoins	
I	III ± 7,82 (5)	108 ± 7,82 (6)	non significatif
5	107 ± 5,54 (6)	92 ± 8,48 (6)	non significatif
10	85 ± 5,94 (6)	60,6 ± 9,22 (6)	F = 16,5 F = 0,01 = 10,04
20	70 ± 6,26 (6)	50 ± 5,22 (6)	F = 22,8 F = 0,01 = 10,04

γ) Excrétion urinaire du Thiopental IO minutes après l'injection I.V. de 66 mg/Kg :

6 souris diabétiques et 6 souris témoins reçoivent par voie I.V. du Thiopental à la dose de 66 mg/Kg. Dix minutes après l'injection l'urine est prélevée. Ainsi que l'indique le Tableau VIII, l'excrétion urinaire du barbiturique est très faible et n'est pas significativement différente dans les deux groupes d'animaux .

T A B L E A U VIII

Excrétion urinaire du Thiopental chez la souris
IO minutes après l'injection de 66 mg/Kg par voie I.V.

Animaux	Thiopental administré en γ g	Thiopental excrété en γ g	% de Thiopental excrété par rapport à la quantité injectée
Diabétiques			
I	I.666	4,36	0,26I
2	I.600	3,30	0,206
3	I.600	4,78	0,298
4	I.666	2,74	0,I64
5	I.533	4,37	0,285
6	I.533	3,97	0,259
			m±2Sm=0,245 ±0,0455
Témoins			
I	I.600	2,I5	0,I34
2	I.533	2,35	0,I53
3	I.666	I,8I	0,I08
4	I.666	2,35	0,I4I
5	I.666	3,75	0,225
6	I.600	3,84	0,240
			m±2Sm=0,I66 ±0,0475

6) Action de l'insuline sur l'effet anesthésique du Thiopental chez la souris rendue diabétique :

L'injection sous-cutanée de 2 UI d'insuline ou même de 3 UI par souris quatre heures avant l'injection de Thiopental ne ramène pas les temps de sommeil des souris diabétiques ainsi prétraitées à ceux des souris témoins .

c) Conclusion

La concentration plasmatique du Thiopental n'est pas significativement différente I minute , 5 minutes et IO minutes après l'injection du barbiturique chez les souris diabétiques et témoins, la modification d'action observée n'est donc vraisemblablement pas due à un changement dans la répartition du médicament . Par contre après la dixième minute , la décroissance de la concentration plasmatique du thiopental (Fig. 2) chez les souris diabétiques devient significativement plus faible que chez les souris témoins, ce qui indique une réduction dans la vitesse de transformation du barbiturique chez les souris diabétiques. Nous avons fait la même observation en examinant la décroissance de la concentration du Thiopental dans le foie (Tableau VII) . L'excrétion urinaire du Thiopental est similaire dans les deux groupes d'animaux. L'élimination est négligeable (Tableau VIII) et ne peut intervenir pour influencer l'activité du barbiturique .

L'insuline administrée à des souris diabétiques ne ramène pas le temps de sommeil aux valeurs observées avec les souris normales, sans doute parce que ce diabète est créé depuis longtemps et que les modifications enzymatiques produites par l'Alloxanne sont devenues irréversibles .

3°) - Discussion

Ainsi que DIXON et Coll. (34) l'ont montré, l'Alloxanne n'a pas d'effet inhibiteur sur le catabolisme enzymatique des médicaments . De plus l'Alloxanne est rapidement détruit dans l'organisme et les animaux sont utilisés suffisamment longtemps après l'injection de ce produit. Des examens histologiques n'ont pas montré au niveau hépatique d'altérations pathologiques. Après injection d'insuline l'activité hypnotique de l'Hexobarbital (34) et du Phénobarbital se rapproche de celle des animaux témoins .

La dégradation du Hébubarbital , du Thiopental et du Phénobarbital se ferait par des mécanismes biochimiques différents . Le Hébubarbital selon BRODIE et Coll. (I3) serait dégradé par oxydation sur la chaine méthyl-butyl en position 3 pour donner un alcool , tandis que le Thiopental serait oxydé sur un atome de carbone terminal non identifié pour donner un groupement carboxylique . Quant au Phénobarbital il est transformé dans l'organisme en p. hydroxy Phénobarbital non anesthésique BUTLER et Coll.(2I), BUTLER (20), WADELL et Coll. (I33). Ce catabolisme sélectif des barbituriques explique que l'état diabétique puisse n'influencer le métabolisme que de certains d'entre eux.

Par ailleurs un autre facteur qui semble important est l'augmentation, sous l'effet du glucose de la sensibilité aux barbituriques . Bien que le catabolisme de ces derniers ne soit pas affecté par la teneur en glucose ,on observe une augmentation de leur pénétration au niveau du cerveau en présence de métabolites de ce sucre. On a rapporté notamment chez l'Homme, DHUMER et Coll. (33), une réinduction du sommeil sous l'influence du glucose .

Le pH sanguin des souris diabétiques n'est pas significativement différent de celui des animaux témoins, de plus l'activité du Thiopental n'est modifiée que par un profond déséquilibre acido-basique, ce qui n'a jamais été observé dans nos conditions expérimentales .

Il semble donc que l'augmentation de l'activité hypnotique de certains barbituriques chez l'animal diabétique soit essentiellement due à une diminution du catabolisme de ces composés au niveau hépatique . Cette activité catabolique est vraisemblablement en rapport avec un abaissement du taux hépatique en glycogène, ce dernier étant en effet nécessaire au bon fonctionnement de systèmes enzymatiques responsables de la dégradation des barbituriques .

II) - Anesthésiques volatils :

Dans ce domaine aucune susceptibilité franche à l'égard des sujets diabétiques n'a été décrite .

Méthodes

Nous avons étudié l'activité anesthésique de l'éther et de l'halothanne chez la souris diabétique. Les animaux témoins et diabétiques sont placés dans une enceinte constituée par un bécher rodé de grande taille , sur lequel on adapte un récipient identique au précédent, contenant, fixé dans sa partie supérieure, un coton imbibé de l'anesthésique à éprouver. Les animaux restent pendant deux minutes dans cette atmosphère d'éther, puis ils sont sortis de ce milieu, tous en même temps . La durée de l'anesthésie est le temps pendant lequel le réflexe de retournement est aboli.

Résultats

- Activité anesthésique de l'éther chez la souris diabétique :

Ainsi que l'indiquent les résultats du Tableau IX, dans deux expériences, l'effet anesthésique de l'éther est significativement plus intense chez l'animal diabétique que chez les témoins. Une troisième épreuve n'a pas confirmé les résultats précédents .

- Action de l'halothanne :

On ne note aucune différence significative dans l'effet anesthésique de l'halothanne entre les souris diabétiques et témoins .

T A B L E A U IX

Activité anesthésique comparée de l'Ether
chez des souris rendues diabétiques
et chez des souris normales

Souris	Temps de sommeil en secondes		
	1er groupe	2e groupe	3e groupe
Témoins			
1	4	0	60
2	10	0	60
3	12	20	60
4	15	22	115
5	25	50	125
6	40	75	
7	43	105	
M ± sm	21 ± 5,75	38 ± 15	84 ± 18,41
Diabétiques			
1	60	175	35
2	65	75	70
3	75	75	70
4	85	80	85
5	85	105	145
6	85	115	
7	125	145	
M ± sm	82 ± 8,02	110 ± 14,5	81 ± 18,02
	F = 39 F0,01 = 9,33	F = 11,6 F0,01 = 9,33	non significatif

B - ANESTHESIQUES LOCAUX -

La durée d'action d'un anesthésique local est en grande partie fonction de son pouvoir de diffusion dans les tissus environnants; or une des complications les plus fréquentes, aussi bien du diabète humain que du diabète alloxannique créé chez le Rat, est le développement de cataractes , BAILEY et Coll. (7) CHARALAMPOUS (23), DUFFY (37) De plus des lésions de la rétine caractérisées par des hémorragies capillaires ont été observées , SCHNEIDER et Coll. (I27). Toutes ces modifications nous ont conduit à étudier l'action anesthésique locale du chlorhydrate de cocaïne sur la cornée du Lapin.

I°) - Méthodes

L'anesthésie terminale observée chez le Lapin sous l'action du chlorhydrate de cocaïne est mesurée selon la technique de J. REGNIER (I20). Cette méthode est fondée sur l'appréciation du réflexe oculo-palpébral. L'attouchement de la cornée à l'aide d'un crin fin provoque la fermeture rapide des paupières . Après l'action d'un anesthésique ce réflexe disparaît, et ne se produit plus qu'avec un nombre plus ou moins important de stimulations qui sont comptées à intervalles réguliers pendant une heure. Rappelons simplement qu'une anesthésie nulle sera exprimée par le nombre I3, et une anesthésie totale par le nombre I300.

2°) - Protocole expérimental

Six animaux rendus diabétiques par l'Alloxanne ont été éprouvés tous les 20 jours pendant 80 jours, dans le but d'éviter les phénomènes d'accoutumance. Cinq animaux témoins ont été étudiés dans les mêmes conditions. La quantité de chlorhydrate de cocaïne

administrée dans chaque oeil était de 500 γ g. Les relations temporelles de cette expérience apparaissent nettement sur le Tableau X. Nous mesurions la glycémie à jeun tous les 20 jours .

3°) - Résultats

Il n'y a pas de variation significative de l'activité anesthésique locale du chlorhydrate de cocaïne avant et après l'administration d'Alloxanne. Toutefois chez deux lapins diabétiques, 30 jours après le début de l'épreuve, une faible diminution de l'activité anesthésique locale du chlorhydrate de cocaïne a été observée. Un de ceux-ci présentait des troubles oculaires ipportants (Tableau X).

T A B L E A U X

Action anesthésique locale du chlorhydrate de cocaïne chez le Lapin diabétique

Lapins	Valeur moyenne de l'anesthésie			
	Avant Alloxanne	Tps. en Jours après injection d'Alloxanne 20	40	60
Diabétiques				
1	650 +	591 (1,32)	681* G (0,80)	
2	521	471 (5)	331	404 (2,40)
3	515	475 (1,76)++	525 (1,90)	365 (2,24)
4	650	612 (1,48)	698* G (1,10)	494* (0,80)
5	525	500 (1,80)	525 (1,40)	500* G (0,85)
6	600	580 (4,50)	605 (5)	M
M ± sm	577 ± 34	538 ± 26	496 ± 58	384 ± 27
Témoins	Valeur moyenne de l'anesthésie à des intervalles de 20 jours			
1	468	610	526	463
2	497	559	481	544
3	445	455	490	425
4	445	465	410	425
5	625	625	696	535
M ± sm	496 ± 33	542 ± 35	520 ± 48	478 ± 26

\+ Les chiffres d'anesthésie indiqués représentent la moyenne des stimuli pour les deux cornées

++ Trouble oculaire : cataracte

( ) - Glycémies g %o

G - Guérison

M - mort

* Valeurs n'intervenant pas dans l'établissement de la moyenne .

C - EXCITANTS -

Ces médicaments agissent de façon peu sélective et leur emploi thérapeutique est de ce fait fort limité. Malgré la grande similitude de leurs actions, surtout lorsqu'ils sont utilisés à fortes doses, ils peuvent être classés en trois grands groupes suivant leur lieu d'action. On peut distinguer les excitants à prédominance cérébrale, bulbaire et médullaire. Nous avons choisi respectivement dans chacune de ces trois séries, l'Amphétamine, le Pentétrazol et la Strychnine .

I) - Méthodes

a) Pour étudier l'action excitante de l'Amphétamine chez les souris normales et diabétiques nous avons mesuré leur activité motrice dans une enceinte dont la base sensible aux variations de pressions est reliée à un système d'amplification et d'enregistrement * . Les souris sont d'abord placées pendant deux minutes dans la cage servant à faire les mesures, 30 minutes avant l'expérience. Ceci afin d'éviter l'interférence de l'activité due à la curiosité . L'Amphétamine est administrée par voie I.P. à la dose de 5 mg/Kg à des souris normales ou diabétiques (IO dans chaque lot). 30 minutes après l'injection on mesure l'activité motrice de chaque animal pendans 2 minutes. Dans une autre série d'expériences nous avons mesuré l'activité motrice en groupant les souris par cinq.

b) - Nous avons comparé le temps d'apparition des symptômes d'intoxication chez les souris normales et diabétiques au cours de

---

* - Appareil d'enregistrement physiologique infra-acoustique INRA. de R.G. BUSNEL et F. PASQUINELLY . Brevet INRA n° 624.472,1952.

l'infusion lente de Pentétrazol et de Strychnine (0,I ml/mn) à l'aide d'une pompe à débit constant). Les doses administrées étaient de I mg par minute pour le Pentétrazol et de 7,5/μg par minute pour la Strychnine. Nous avons ainsi noté pour le Pentétrazol les convulsions, l'extension tonique et la mort , et pour la Strychnine l'hyperextension et la mort.

2) Résultats

a) - Action excitante de l'Amphétamine administrée à la dose de 5 mg/Kg par voie I.P. chez la souris diabétique .

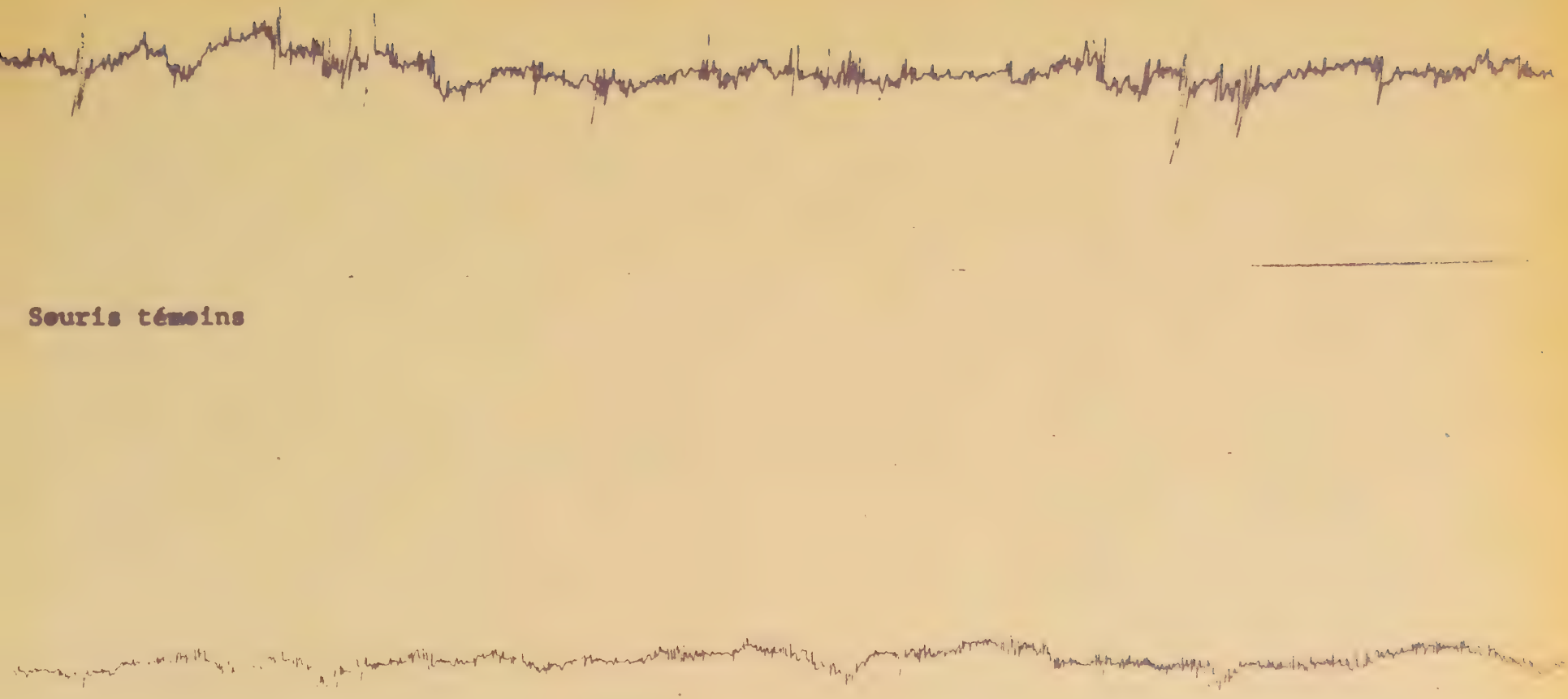
Nous n'avons observé aucune différence lorsque les animaux sont étudiés isolément. Par contre lorsque les souris sont groupées, l'activité motrice est moindre chez les animaux diabétiques ainsi que l'indiquent les enregistrements de la figure 3. Ces résultats n'ont pas été appréciés quantitativement .

b) - Effet de l'administration intraveineuse lente de Pentétrazol à la dose de I mg/mn chez la souris diabétique

Nous n'avons constaté aucune différence aussi bien pour le temps d'apparition des manifestations convulsives que pour l'extension tonique et la mort (Tableau XI).

c) - Action de la Strychnine administrée à raison de 7,5/μg/mn chez la Souris diabétique

Les résultats observés ont été consignés dans le Tableau XII. L'hyperextension et la mort surviennent au même moment dans les deux groupes d'animaux .



Souris témoins

Souris diabétiques

Fig. 3 : Action excitante de la Dexamphétamine administrée à la dose de 5 mg/Kg par voie I.P. chez des souris diabétiques.

cf. texte

T A B L E A U XI

Effet excitant du Pentétrazol
administré par injection I.V. lente
à raison de 1 mg/mn
chez la Souris diabétique

Souris	Différentes phases de l'intoxication en secondes après le début de l'injection		
	Seuil des manifestations convulsives	Extension tonique	Mort
Témoins			
1	45	140	180
2	40	120	120
3	55	170	200
4	46	120	130
5	35	130	150
6	47	120	170
7	55	140	150
M ± Sm	46 ± 2,51	130 ± 13,2	150 ± 10,6
Diabétiques			
1	47	140	180
2	40	140	170
3	42	150	160
4	50	120	150
5	55	150	180
6	54	160	190
7	50	120	150
M ± Sm	48 ± 2,14	140 ± 5	160 ± 6,5
	Non significatif		

T A B L E A U XII

Effet excitant du sulfate de Strychnine administré à la dose de 7,5 µg/mn par voie I.V. chez la Souris diabétique

	Différentes phases de l'intoxication en secondes après le début de la perfusion	
	Hyperextension	Mort
Témoins		
1	200	250
2	150	240
3	180	260
4	260	360
5	240	420
6	260	300
M ± sm	210 ± 18,7	300 ± 29
Diabétiques		
1	120	320
2	220	320
3	240	310
4	360	440
5	240	360
6	230	250
M ± sm	230 ± 31	330 ± 14
	Non significatif	

3) Discussion

Une vaste littérature concernant le sort de l'Amphétamine chez l'Homme et différentes espèces animales a vu le jour depuis 1933 à la suite des travaux de AXELROD (3), ASATOOR et Coll. (2), RICHTER (125), JACOBSEN et Coll. (72), BEYER et Coll. (10, KELLER et Coll. (77). Si l'excrétion et la transformation de cette amine sont assez bien connues, le rôle des catécholamines dans la réponse excitante de l'Amphétamine l'est moins bien QUINTON et Coll.(117), RECH (119). Des travaux récents comme ceux de RANDRUP et Coll.(118); HANSON et Coll. (60) indiquent que l'Amphétamine exerce son effet par l'intermédiaire des catécholamines. Après traitement avec l'α-méthyl-para-tyrosine (α-MPT), SPECTOR et Coll. (129) montrent que le taux de noradrénaline du cerveau et d'autres organes diminue graduellement pour devenir nul après l'administration de doses répétées . L'α-MPT agit en inhibant la synthèse in vivo de la 3-4 dihydroxyphénylalanine (DOPA) précurseur physiologique des catécholamines. Après plusieurs doses d'α-MPT administrées à des rats, l'Amphétamine est sans action RANDRUP et Coll. (118). La L-DOPA lève cette inhibition. Tous ces faits suggèrent, que l'action centrale de l'Amphétamine requiert la présence de faibles quantités de catécholamines. L'hyposensibilité des animaux diabétiques à l'Adrénaline, la Nor-adrénaline et la Tyramine que nous mettons en évidence ci-après pourrait expliquer la diminution de l'effet excitant de l'Amphétamine chez les souris diabétiques .

IV - ETUDE DES MEDIATEURS CHIMIQUES DU SYSTEME NERVEUX VEGETATIF

La présence de nombreux troubles métaboliques créés par le diabète notamment au niveau du myocarde, tels que le défaut de pénétration des hydrates de carbone, FISHER et Coll. (47), la diminution de l'hydrolyse et de l'oxydation des triglycérides KREISBERG (37), l'abaissement marqué de l'utilisation des lactates (61), ainsi que la similitude des déficiences vitaminiques et enzymatiques observées dans le diabète et l'athérosclérose (42) nous ont conduit à étudier l'action des catécholamines et de l'Acétylcholine chez l'animal rendu diabétique par l'Alloxanne .

Technique

Nous avons anesthésié les animaux par une injection intrapéritonéale d'Uréthanne à la dose de 1g,25/Kg. Une canule est introduite dans une des branches de la veine jugulaire chez le Lapin ou dans la veine du pénis chez le Rat pour permettre l'injection des substances à étudier. Une autre placée dans une carotide est reliée à un manomètre sensible (Condon's rat BP manometer).

Mode d'expression des résultats :

. Hauteur de l'hypertension ou de l'hypotension :
c'est la moyenne des mesures des longueurs séparant la ligne de base de la pression artérielle du pic de l'hypertension ou de l'hypotension. Elle est exprimée en cm de mercure .

. Surface de l'hypertension ou de l'hypotension :
elle est mesurée par gravimétrie de calques de densité constante et est exprimée en cm2.

T A B L E A U XIII

Diminution de l'activité hypertensive de l'Adrénaline administrée à la dose de 10 µg/Kg par voie I.V. chez le Lapin rendu diabétique par l'Alloxanne

Animaux	Dernière glycémie à jeun g %	Adrénaline 10 µg/Kg hypertension en cm de Hg	Aire hypertensive en cm2	Tension de départ en cm de Hg
Diabétiques				
1	2,66	7,15	18,19	3,5
2	2	6	13,48	3,5
3	5	7,60	23,11	5,5
4	4	6,65	11,23	6
5	3,50	8,50	20,00	6
M ± sm		7,18 ± 0,42	17,20 ± 2,15	4,90 ± 0,58
Témoins				
1		10,90	32,42	3
2		11,15	35,95	5
3		10,75	33,27	7
4		10,77	25,80	6,5
5		10,90	31,56	10
M ± sm		10,89 ± 0,07	31,80 ± 1,42	6,30 ± 1,01
		$F^{++} = 74$	$F^{++} = 28$	
		F0,01 = 11,26		

A - ADRENALINE - NOR-ADRENALINE- TYRAMINE -

1) - Animaux utilisés :

10 Lapins mâles croisés-garennes d'un poids moyen de 3 Kg, parmi lesquels 5 diabétiques dont la glycémie à jeun est comprise entre 2 et 5 g ‰ sont utilisés de 15 jours à 2 mois après l'injection d'Alloxanne . 36 rats dont 19 rendus diabétiques par l'Alloxanne environ 3 mois avant l'expérimentation, la glycosurie était en moyenne de 2g/ 24 heures .

2) - Résultats :

a) - Action hypertensive de l'Adrénaline administrée à la dose de 10 µg/Kg par voie I.V. chez le Lapin diabétique :

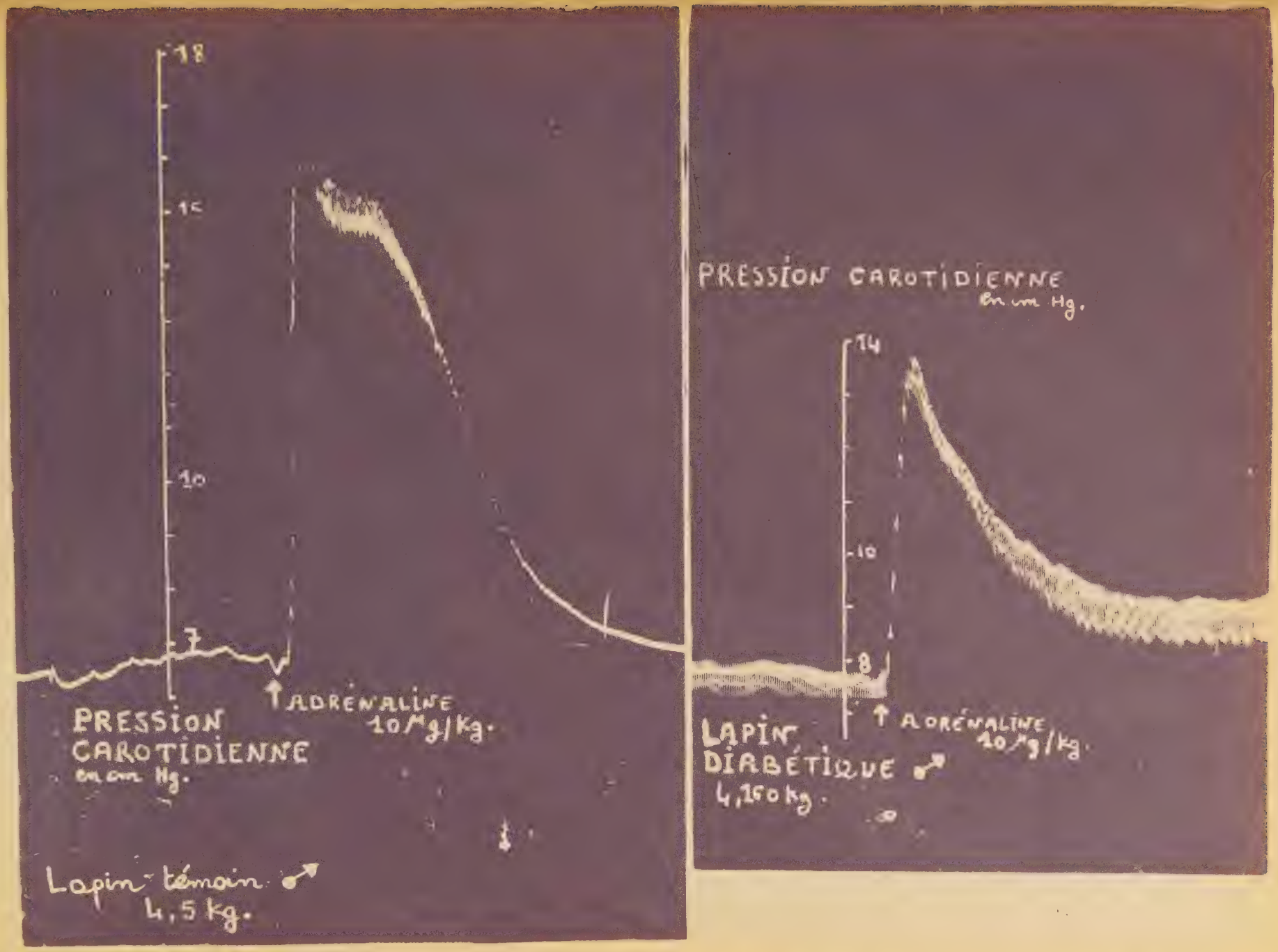
5 animaux témoins et 5 diabétiques reçoivent par voie intraveineuse 10 µg/Kg d'Adrénaline. Le Tableau XIII montre qu'en moyenne (M ± Sn) l'hypertension atteint 10,89 cm ± 0,071 chez le Lapin normal alors qu'elle est seulement de 7,18 cm ± 0,42 chez le diabétique , ce qui correspond à une diminution de 34 % ($P < 0,01$). Corrélativement l'aire hypertensive qui est en moyenne de 31,8 cm2 ± 1,42 chez les animaux témoins n'est que de 17,20 cm2 ± 2,15 chez les lapins rendus diabétiques, ce qui correspond à un abaissement de 45% ($P < 0,01$). La figure 4 donne un exemple de ce qui a été observé .

b) - Réponse hypertensive comparée de l'Adrénaline administrée par voie I.V. à la dose de IO µg/Kg, de la Nor-Adrénaline aux doses de IO µg/Kg et 5 µg/Kg chez le Rat normal et chez le Rat rendu diabétique :

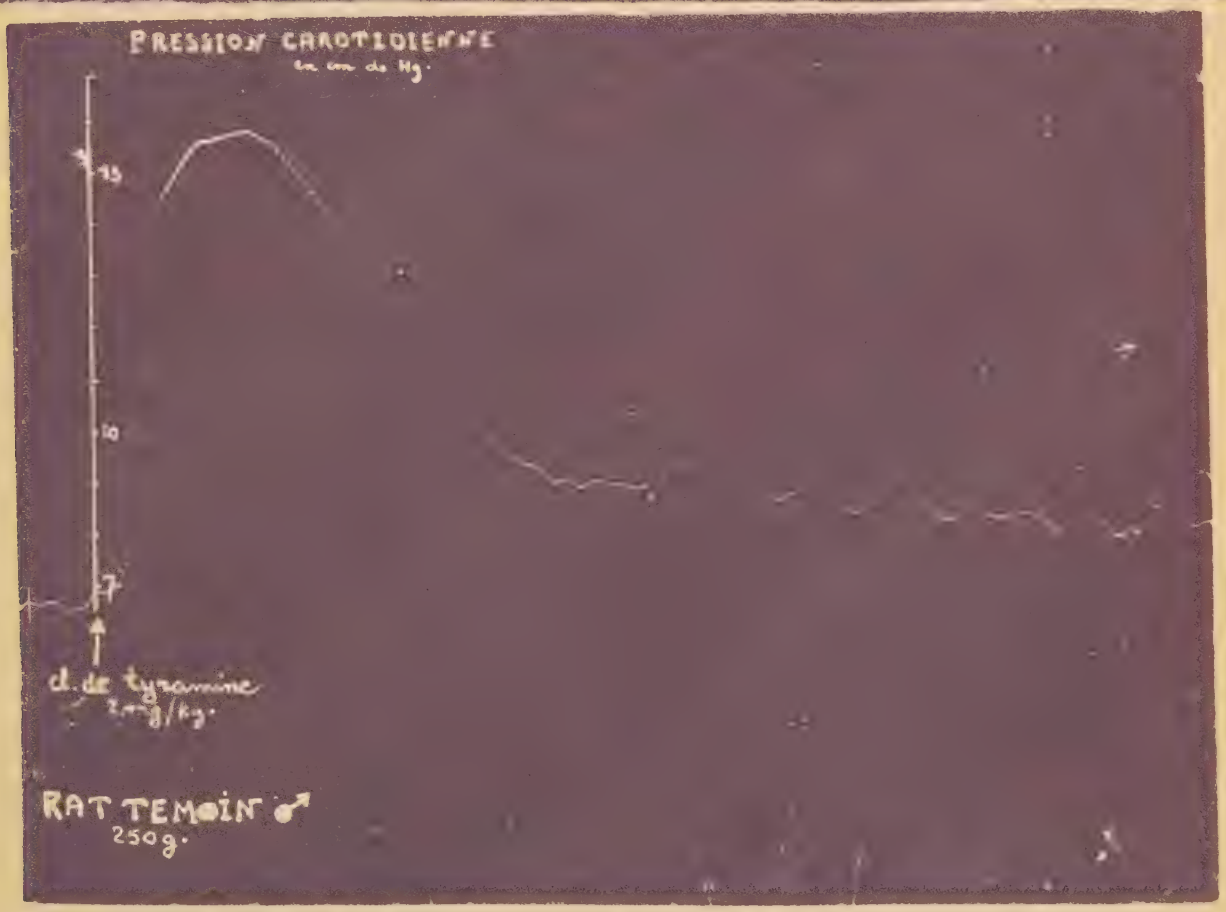
I2 rats comprenant 5 témoins et 7 animaux diabétiques reçoivent à intervalles réguliers de l'Adrénaline et de la Nor-Adrénaline. Les résultats tels qu'ils apparaissent dans le Tableau XIV indiquent que les catécholamines sont moins actives chez le Rat diabétique que chez le normal. Avec l'adrénaline administrée à la dose de IO µg/Kg, le clocher hypertensif n'est que de 5 cm ± 0,66 chez les rats diabétiques, alors qu'il est de 7,5 cm ± 0,53 chez les rats témoins, soit un abaissement de 33% ($P<0,0I$). De la même façon la surface de l'hypertension est diminuée de 70% ($P<0,0I$). La même hyposensibilité des animaux diabétiques s'observe avec la Nor-Adrénaline administrée aux doses de IO µg et 5 µg/ Kg, (Tableau XIV) .

c) - Action hypertensive du chlothydrate de Tyramine administré à la dose de 2 mg/Kg par voie I.V. chez des rats diabétiques et chez des rats normaux :

I2 rats, 6 témoins et 6 animaux diabétiques reçoivent du chlorhydrate de Tyramide par voie I.V. . Les résultats du Tableau XV montrent que l'hypertension moyenne obtenue chez les animaux diabétiques est environ deux fois moins importante que chez les animaux témoins , 9,20 cm ± 0,3I chez ces derniers contre 4,30 cm ± 0,60 chez les rats diabétiques ($P<0,0I$). L'aire de l'hypertension est abaissée de 70% chez les animaux ayant reçu l'Alloxanne ($P<0,0I$). La figure 5 illustre ces résultats .



-. Fig. 4 : Action hypertensive de l'Adrénaline administrée par voie I.V. à la dose de 10 µg/Kg chez le Lapin diabétique.



-. Fig. 5 : Action hypertensive du Chlorhydrate de Tyramine administré à la dose de 2mg/Kg par voie I.V. chez le Rat diabétique.

TABLEAU XIV

ACTION DE L'ADRENALINE ET DE LA NOR-ADRENALINE
ADMINISTREES PAR VOIE I.V. CHEZ DES RATS RENDUS DIABETIQUES PAR L'ALLOXANNE
ET CHEZ DES RATS TEMOINS

Rats	Adrénaline IO γg/Kg		Nor-Adrénaline IO γg/Kg		Nor-Adrénaline 5 γg/Kg	
	Hauteur de l'hypertension en cm de Hg	Surface de l'hypertension en cm2	Hauteur de l'hypertension en cm de Hg	Surface de l'hypertension en cm2	Hauteur de l'hypertension en cm de Hg	Surface de l'hypertension en cm2
Diabétiques						
I	6,90	6,20	4,40	5,24	I,30	2,I5
2	3,80	3,53	3,70	3,96	3,00	2,24
3	4,70	4,06	4,80	4,92	2,70	I,34
4	4,60	5,45	3,80	8,45	2,70	4,60
5			5,I0	6,I0	3,80	3,96
6			4,40	6,50	3,40	4,70
7			3,00	0,80	I,50	0,75
M ± Sm	5 ± 0,66	4,8I ± 0,6I	4,I0 ± 0,27	5,I3 ± 0,90	2,60 ± 0,35	2,82 ± 0,60
Témoins						
I	8,80	I9,04	5,60	I3,43	4,50	9,80
2	8,00	I6,79	5,50	9,52	4,I0	9,42
3	6,50	II,34	5,90	9,57	3,90	9,00
4	6,80	20,97	6,I0	8,93	4,30	6,20
5			5,50	23,20	5,00	I9,30
M ± Sm	7,50 ± 0,53	I7,03 ± 2,08	5,70 ± 0,I2	I2,93 ± 2,68	4,30 ± 0,I9	I0,74 ± 2,23
	F 0,05 = 5,99	F 0,0I = I3,74		F 0,0I = I0,04		
	F* = 8,79	F** = 3I	F** = I7,56	F** = 55	F** = I3,60	F** = I5,90

T A B L E A U XV

Action hypertensive comparée du Chlorhydrate de Tyramine administré par voie I.V. à la dose de 2mg par Kg à des rats témoins et à des rats rendus diabétiques par l'Alloxanne

Rats	Hauteur de l'hypertension en cm de Hg	Surface de l'hypertension en cm2
Témoins		
1	9,80	61,50
2	8,80	58,50
3	10,50	77,02
4	9,00	46,86
5	8,50	87,93
6	8,80	50,82
M ± sm	9,20 ± 0,31	63 ± 6,45
Diabétiques		
1	4,20	8,02
2	1,70	0,32
3	4,30	5,66
4	5,90	39,60
5	4,40	21,90
6	5,60	35,87
M ± sm	4,30 ± 0,605	18,56 ± 6,74
Signification	$F^{++} = 51$	$F^{++} = 23$
	F 0,01 = 10,04	

d) Evaluation de l'excrétion urinaire du Méthoxy-hydroxy-phényl-glycol (MHPG) chez les Rats diabétiques et chez les Rats témoins :

Les urines de 6 rats témoins et de 6 rats diabétiques furent recueillies pendant une période de 24 heures . Les rats étaient placés dans des cages à métabolisme , et recevaient par voie orale 2 ml d'eau /Kg toutes les trois heures pendant une période de six heures . Les urines étaient recueillies en milieu acide, et placées aussitôt après leur prélèvement, à + 4° C jusqu'au moment des déterminations .

Détermination du MHPG urinaire :

Catabolite principal des catécholamines chez le Rat le MHPG se trouve dans les urines sous forme libre et conjuguée, d'où la nécessité d'une hydrolyse enzymatique préalable au dosage qui est réalisée à 37°C en présence de suc d'Helix Pomatia et à pH 5,2. Le MHPG sous sa forme libre est extrait à pH 7 par l'acétate d'éthyle. La phase organique est évaporée sous vide, puis le résidu est repris par un mélange à parties égales d'acétate d'éthyle et d'alcool absolu. Une chromatographie est pratiquée sur papier Whatman 3 MM; la chromatographie se développe dans le sens ascendant dans le système isopropanol, ammoniaque , eau (80 : 2 : 18) pendant 15 heures . Nous avons révélé le chromatogramme par la paranitraniline diazotée, et découpé la tache correspondant au MHPG pour l'éluer dans le méthanol alcalin. La coloration de l'éluat est mesurée au spectrophotomètre à 525 Mμ . La gamme d'étalonnage est obtenue en effectuant la chromatographie à partir de quantités de MHPG variant de 1 à 40 μg et en poursuivant le dosage dans les conditions décrites précédemment .

Résultats :

Les taux faibles (5 µg/24 h) d'acide homovanillique éliminés par le Rat ne permettent pas de comparaison. Par contre l'élimination du MHPG qui est de 26 ± 3,93 µg/24h chez les animaux témoins passe à 175 ± 3,91 µg/24h chez les rats diabétiques ($P < 0,01$) (Tableau XVI).

T A B L E A U XVI

Elimination urinaire comparée du Méthoxyhydroxyphénylglycol (MHPG) chez des rats témoins et chez des rats rendus diabétiques par l'Alloxane

Rats	Excrétion urinaire du MHPG (µg/24h)
Témoins	
1	44
2	19
3	20
4	27
5	28
6	29
M ± sm	26 ± 3,93
Diabétiques	
1	137
2	170
3	92
4	149
5	364
6	139
M ± sm	175 ± 3,91
	F^{++} = 14 F 0,01 = 10,04

3) Discussion :

a) - Nous n'avons noté aucun désordre vagosympathique ; les pressions artérielles de départ ainsi que l'indique le Tableau XIII ne sont pas significativement différentes. Nous n'avons jamais constaté d'acidose chez le Lapin et le Rat rendus diabétiques, les réserves lipidiques de ces animaux s'épuisant rapidement, l'acidocétose devient difficilement concevable. Le tonus vasculaire intervient au premier chef dans les modifications de la pression artérielle . Nous avons fait procéder à l'examen histologique d'organes richement vascularisés tels le rein et la rate de rats et de souris diabétiques qui montre surtout quelques altérations très discrètes d'ordre vasculaire siégeant principalement au niveau glomérulaire ?

b) - L'hyposensibilité des animaux diabétiques aux catécholamines se retrouve avec la Tyramine. Cette dernière substance doit ses effets sympathomimétiques à une libération de Nor-Adrénaline , BURN et Coll. (19), BURN et Coll. (18), HERTTING et Coll. (63), LINDMAR et Coll. (100), COWAN et Coll. (27) ; ce composé agirait non seulement par libération de Nor-Adrénaline, mais aussi par sensibilisation de l'organe à la Nor-Adrénaline libérée, LINDMAR et Coll. (100) , CROUT (28) . La Nor-Adrénaline est stockée dans au moins deux masses renouvelables et il semble que la Tyramine provoque une déplétion au niveau de ces deux compartiments , KUNTZMAN et Coll. (83), sans que cette libération des catécholamines soit totale POTTER et Coll. (112). Il est généralement admis que les catécholamines circulantes sont métabolisées par o-méthylation, AXELROD (4), KIRSHNER et Coll. (80) , GOODALL et Coll. (54), KOPIN et Coll. (84,85). Le méthoxyhydroxyphénylglycol (MHPG) est le catabolite principal des catécholamines chez le Rat, son élimination urinaire est donc le reflet de l'importance du catabolisme de la Nor-Adrénaline et de l'Adrénaline chez cet animal. Ainsi l'accroissement du catabolisme des catécholamines chez les Rats diabétiques expliquerait leur moindre activité chez ces animaux , QUEVAUVILLER et Coll. (114).

c) - Par ailleurs le diabète engendre au niveau de la fibre myocardique deux sortes de troubles qui pourraient expliquer en partie l'hyposensibilité des animaux diabétiques aux catécholamines .

Il y a en premier lieu un défaut de pénétration et d'utilisation des hydrates de carbone FISHER et Coll. (47). Selon HANGAARD et Coll. (6I) le glucose et le fructose sont utilisés avec la même intensité par les homogénats de coeur de rats normaux et diabétiques , mais l'utilisation du lactate qui est l'aliment préférentiel du myocarde est fortement diminuée chez ces derniers. KREBS et EGGLESTON (86) ont constaté que l'insuline influence les réactions oxydatives . Ces observations furent confirmées par d'autres chercheurs STARE et Coll. (I3I) , STADIE et Coll. (I30). Avec des homogénats de coeur GORANSON et ERULKAR (56) ont observé avec du succinate ou du malate comme substrats, que la phosphorylation était nettement diminuée avec des préparations issues de rats rendus diabétiques par l'Alloxanne. Des observations similaires ont été faites par HAUGAARD et Coll. (6I). Lors de la mesure de concentration du phosphate inorganique et de la synthèse du diphosphate d'adénosine dans les homogénats de coeur de rats diabétiques mis à incuber avec le fructose, le glucose et le lactate. Ces résultats donnent à penser que chez les diabétiques le fonctionnement du cycle tricarboxylique est altéré .

D'autre part il y a accroissement de l'oxydation des acides gras , ces derniers constituraient chez l'Homme , selon la théorie classique l'essentiel des sources énergétiques. Cependant l'utilisation des lipides par le coeur de rat est faible CRUICKSHANK et Coll. (29), elle ne peut en effet être mise en évidence qu'en milieu privé de glucides et après que le contenu en glycogène soit tombé à moins de 50% de sa valeur normale . Chez les animaux diabétiques non traités l'activité de la lipoprotéine lipase (LPP) qui hydrolyse spécifiquement les triglycérides des chylomicrons et d'autres lipoprotéines de faible densité est abaissée dans les

tissus adipeux, mais augmentée dans le myocarde, KESSLER (79). Récemment KREISBERG (87) a montré que l'hydrolyse, la fixation et l'oxydation des triglycérides par le coeur de rats diabétiques sont plus faibles que chez les animaux normaux. De la même façon la fixation et l'oxydation des acides gras libres sont diminuées chez les rats diabétiques .

B - ACETYLCHOLINE -

I) - Action comparée de l'Acétylcholine (AC) administrée par voie I.V. à la dose de 10 µg/Kg chez des rats diabétiques et témoins :

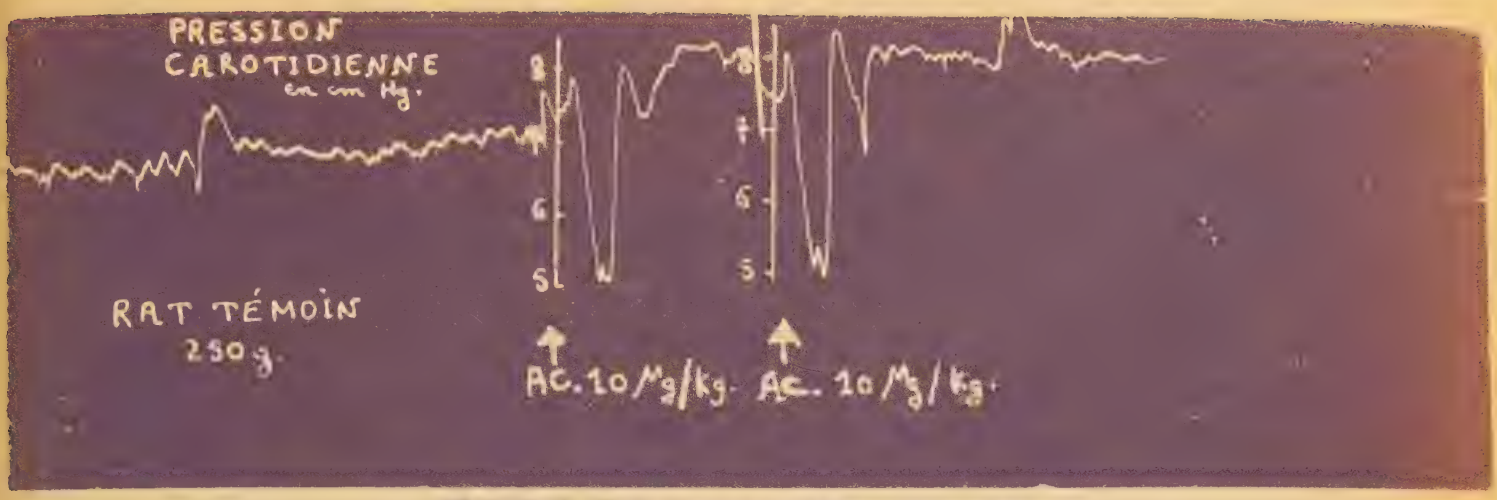
- 12 rats dont 6 rendus diabétiques par l'Alloxanne depuis 3 mois reçoivent de l'AC.

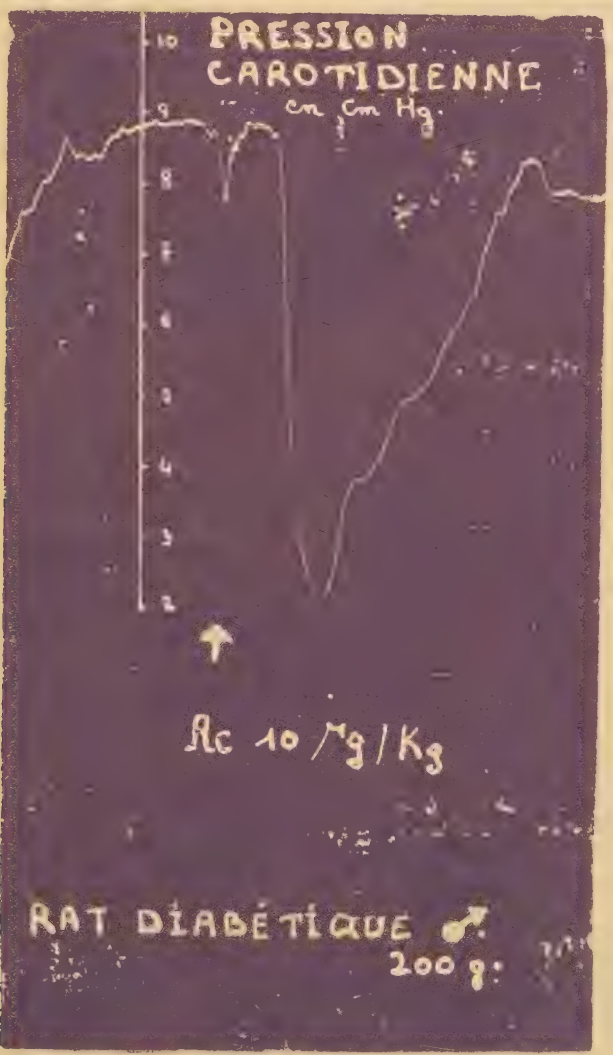
- Les résultats tels qu'ils apparaissent dans le Tableau XVII indiquent que l'action hypotensive de l'AC. est plus importante chez les rats diabétiques. L'hypotension obtenue est en moyenne (M ± Sm) de 5,91 cm ± 0,77 et l'aire d'hypotension de 17,88 cm2 ± 6,60, alors qu'en moyenne la chute tensionnelle n'est que de 2,30 ± 0,11 chez les animaux témoins, et l'aire d'hypotension de 2,11 cm2 ± 0,27 . La figure 6 illustre ces résultats . Dans le but d'expliquer l'hypersensibilité des animaux diabétiques à l'Acétylcholine, nous avons recherché une éventuelle modification de l'activité de la pseudocholinestérase plasmatique chez le Rat diabétique .

T A B L E A U XVII

Action hypotensive de l'Acétylcholine administrée par voie I.V. à la dose de 10 µg/Kg chez des rats témoins et chez des rats rendus diabétiques par l'Alloxanne

Rats	Hypotension moyenne (cm de Hg)	Surface de l'hypotension (cm2)
Témoins		
1	2,50	3,10
2	2,60	1,20
3	1,80	2,20
4	2,20	2,60
5	2,40	2,00
6	2,30	1,60
M ± sm	2,30 ± 0,11	2,11 ± 0,27
Diabétiques		
1	3,80	25,40
2	6,70	12,80
3	7,30	6,40
4	8,50	47,50
5	5,00	4,70
6	4,20	10,56
M ± sm	5,91 ± 0,77	17,88 ± 6,60
	$F^{++} = 22$ F 0,01 = 10,04	$F^{+} = 5,64$ F 0,05 = 4,96





-. Fig. 6 : Effet hypotenseur de l'Acétylcholine administrée à la dose de 10 µg/Kg par voie I.V. chez le Rat diabétique.

2) - Détermination de l'activité pseudocholinestérasique du plasma de rats normaux et de rats rendus diabétiques

a) - Prélèvement du plasma

Nous avons sacrifié 6 rats témoins et 6 rats diabétiques par section des carotides. Le sang est recueilli sur héparine. Après centrifugation des prélèvements, le plasma est conservé à + 4° C jusqu'au moment des déterminations .

b) - Détermination de l'activité pseudocholinestérasique

Les dosages ont été effectués selon la technique de VINCENT (137).

L'AC. en présence d'hydroxylamine donne lieu à la formation d'acide acétylhydroxamique qui en présence de Fe CL_3 donne une coloration rouge, HESTRIN (64). L'activité de la pseudocholinestérase est déterminée en dosant l'AC. restant après action du plasma à 38° C pendant 30 mn. Les lectures sont faites par spectrophotométrie à 520 mμ . La valeur de l'activité de la pseudocholinestérase est donnée par le pourcentage d'hydrolyse d'AC. obtenu dans ces conditions .

c) - Résultats

Ainsi que l'indique le Tableau XVIII , les valeurs de la pseudocholinestérase plasmatique sont extrêmement variables et ne sont pas significativement différentes entre les animaux diabétiques et témoins .

3) - Discussion

La susceptibilité des rats diabétiques à l'Acétylcholine semble en désaccord avec un taux normal de la pseudocholinestérase

T A B L E A U XVIII

Valeurs de la pseudocholinestérase plasmatique
chez des rats diabétiques et témoins
Dosages selon D. VINCENT (137)

Rats		% d'hydrolyse de l'AC. obtenu en 30 mn à 37°C
Diabétiques		
	1	11,3
	2	12,3
	3	3,0
	4	24
	5	8,5
	6	11
M ± s m		11,60 ± 2,84
Témoins		
	1	15,1
	2	18,9
	3	20,8
	4	54
	5	18
	6	16
M ± s m		23,80 ± 6,10 (non significatif)

plasmatique chez ces animaux. Cependant d'autres facteurs conditionnent l'effet hypotenseur de l'Acétylcholine. L'Hypersensibilité à ce médiateur est peut-être consécutive aux modifications métaboliques profondes que subit la fibre myocardique des animaux diabétiques .

V - ACTION DES MEDICAMENTS DE LA PLAQUE MOTRICE -

Les curarisants qu'ils soient du groupe des curariminétiques comme la d. Tubocurarine, la Gallamine, la Laudisine ou bien qu'ils appartiennent à la série des leptocurares comme la Succinylcholine, l'iodure de décaméthonium, le Tétraméthylammonium sont par des mécanismes différents presque entièrement métabolisés dans l'organisme et une partie de ces composés est excrétée par le rein, MARSH (I04), FOLDES (49), STODDART (I32).

HODGES (65) et STODDART (I32) ont observé des cas d'hypersensibilité avec des composés dépolarisants chez des sujets apparemment sains . On peut rapprocher les myorésolutifsde certains ganglioplégiques et avec ces derniers MINKER et Coll. (I07) ont montré que l'action des ganglioplégiques est diminuée chez les chats diabétiques . La même hyposensibilité est observée par ces auteurs chez des animaux rendus diabétiques par l'héparine (32).

A - MATERIEL et METHODES

Nous avons effectué tous les essais chez des rats mâles adultes d'un poids moyen de 250 g. Les animaux sont anesthésiés par l'Uréthanne (I,25 g/Kg I.P.) , puis trachéotomisés. Le nerf sciatique est isolé et le bout distal de celui-ci est stimulé électriquement . L'extrémité de la patte postérieure est reliée à une série de tambours de Marey, dont le dernier connecté à un cylindre enregistreur donne en continu les réponses évoquées . Les paramètres de la stimulation du nerf sciatique sont les suivants :

Fréquence : une stimulation toutes les I0 secondes

Voltage : stimulation supra-maximale

Durée : 0,2 m.sec.

Après mesure de la contraction témoin nous avons injecté les substances à étudier par voie I.V. dans la veine du pénis . Le volume injecté ne dépasse jamais 0,3 ml/Kg. L'intensité de la curarisation est estimée à des temps variables après l'administration des composés par le pourcentage d'inhibition de la contraction témoin.

B - RESULTATS

I) - Action curarisante de la d-Tubocurarine administrée par voie veineuse chez le rat diabétique

13 rats dont 7 rendus diabétiques par l'Alloxanne 2 mois avant l'expérience reçoivent de la d-Tubocurarine par voie veineuse à la dose de 100 γg/Kg. L'effet curarisant est mesuré dans les deux groupes I, 2, 3, 4 et 5 minutes après l'injection du produit (Tableau XIX). Dans les deux premières minutes le blocage neuromusculaire n'est pas significativement différent entre les 2 lots d'animaux, mais à partir de la 3ème minute il diminue progressivement chez les animaux diabétiques. Ainsi à la 5ème minute le pourcentage d'inhibition de la contraction musculaire est en moyenne de $87 \pm 2,8$ chez les témoins contre $34 \pm 5,6$ chez les diabétiques ($P < 0,05$). Les figures 7 et 9 illustrent les résultats observés .

T A B L E A U XIX

Inhibition de la contraction musculaire de la patte chez le Rat diabétique par la d-Tubocurarine administrée par voie I.V. à la dose de 100 µg/Kg

Rats	Inhibition maximale en %	Pourcentage d'inhibition de la contraction musculaire de la patte en mn. après l'injection				
		1	2	3	4	5
Témoins						
1	100	100	99,5	98	96	86
2	98	98	98	96	96	74
3	100	100	100	98	98	95
4	94	94	93	93	93	86
5	100	100	100	100	100	95
6	98	96	96	96	96	84
7	96	94	96	96	96	92
M ± sm	98±0,84	97±1,06	97±1,13	96±2,08	96±2,30	87±2,80
Diabétiques						
1	100	100	98	87	87	
2	96	95,5	86,5	46	36	32
3	100	100	94,5	61	44	25
4	99	99	97,5	97	74	50
5	92	92	87,5	75	46	21
6	93	93	93	85	64	45
M ± sm	96±1,47	96±1,40	92±2	75±7,7	58±8,1	34±5,6
	non significatif	non significatif	non significatif	F+=9,20 F 0,05= 4,84	F++=25,8 F 0,01= 9,65	F+ =9,95 F 0,05= 4,96

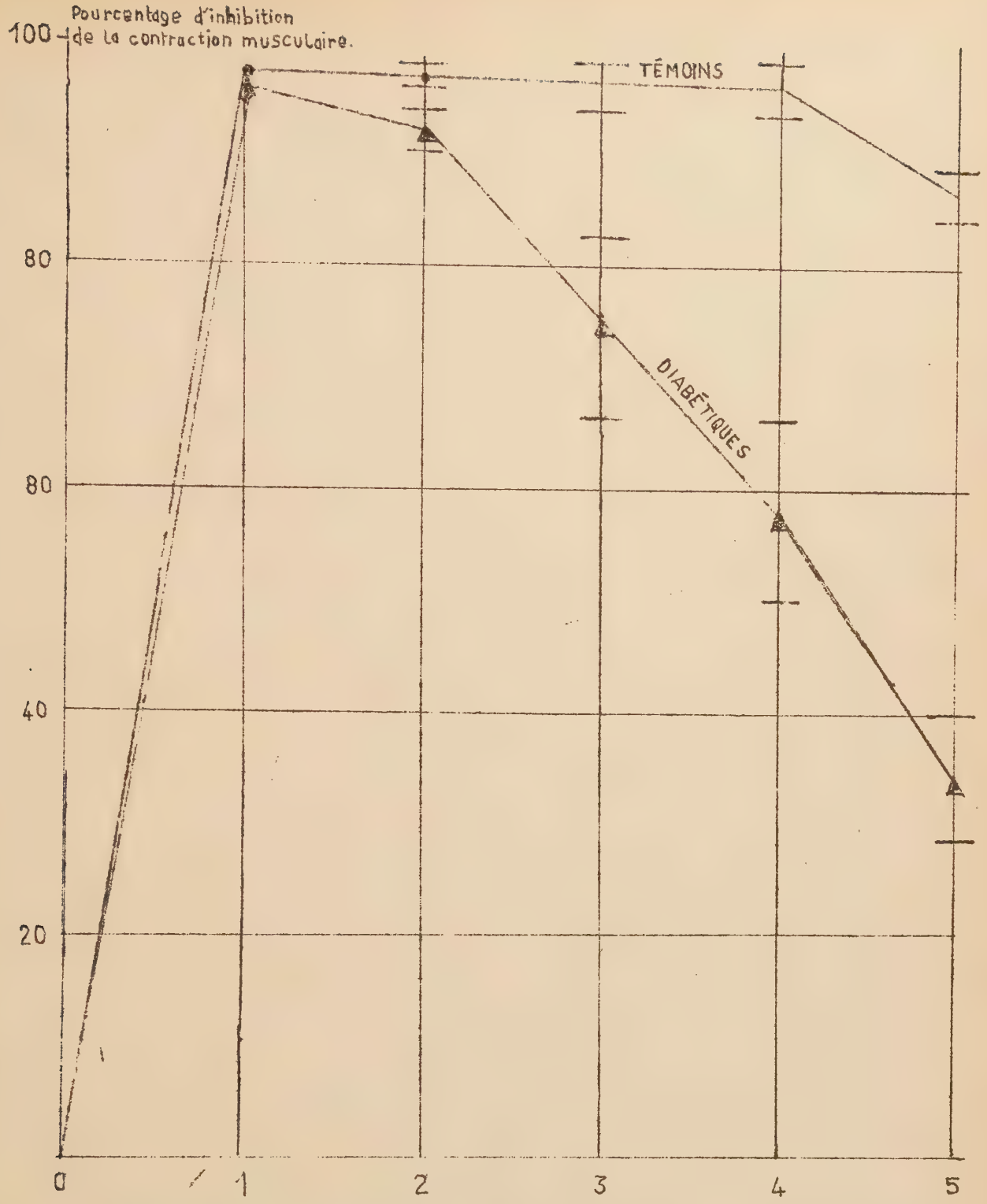
2) Réversibilité par l'administration de Néostigmine du blocage neuromusculaire obtenu chez le Rat diabétique par la d-Tubocurarine -

I groupe de I2 rats, comprenant un nombre égal de rats diabétiques et normaux reçoivent I00/^g/Kg de d-Tubocurarine par voie I.V. ; 2 minutes plus tard, de la Néostigmine est administrée à la dose de I00/^g/Kg par voie I.V. ; 20 secondes après l'injection de Néostigmine, le pourcentage de récupération de la contraction musculaire de la patte est exprimé par le rapport suivant :

$$\frac{\text{Hauteur de la contraction après Néostigmine}}{\text{Hauteur de la contraction témoin}} \times 100$$

L'effet de la d-Tubocurarine n'est pas significativement différent dans les deux groupes d'animaux 2 mn. après l'injection du curarisant comme il est noté dans le Tableau XIX.

Les résultats du Tableau XX indiquent que la Prostigmine est environ I7 fois plus active chez les rats rendus diabétiques par l'Alloxanne que chez les témoins . Le pourcentage de récupération de la contraction musculaire qui est de $3,7I \pm 2,24$ chez les rats normaux est de $5I,65 \pm II,39$ chez les diabétiques .



— Action de la d-tubocurarine administrée par voie intraveineuse à la dose de 100 µg./Kg. chez le rat diabétique.

— Les traits parallèles représentent l'erreur type de la moyenne.

— 7 animaux témoins, 6 animaux diabétiques.

Fig. 7

T A B L E A U XX

Récupération de la contraction musculaire chez le Rat diabétique ayant reçu 100µg/Kg de d-tubocurarine sous l'influence de la Néostigmine administrée par voie I.V. 2' après le curarisant à la dose de 100 µg/Kg

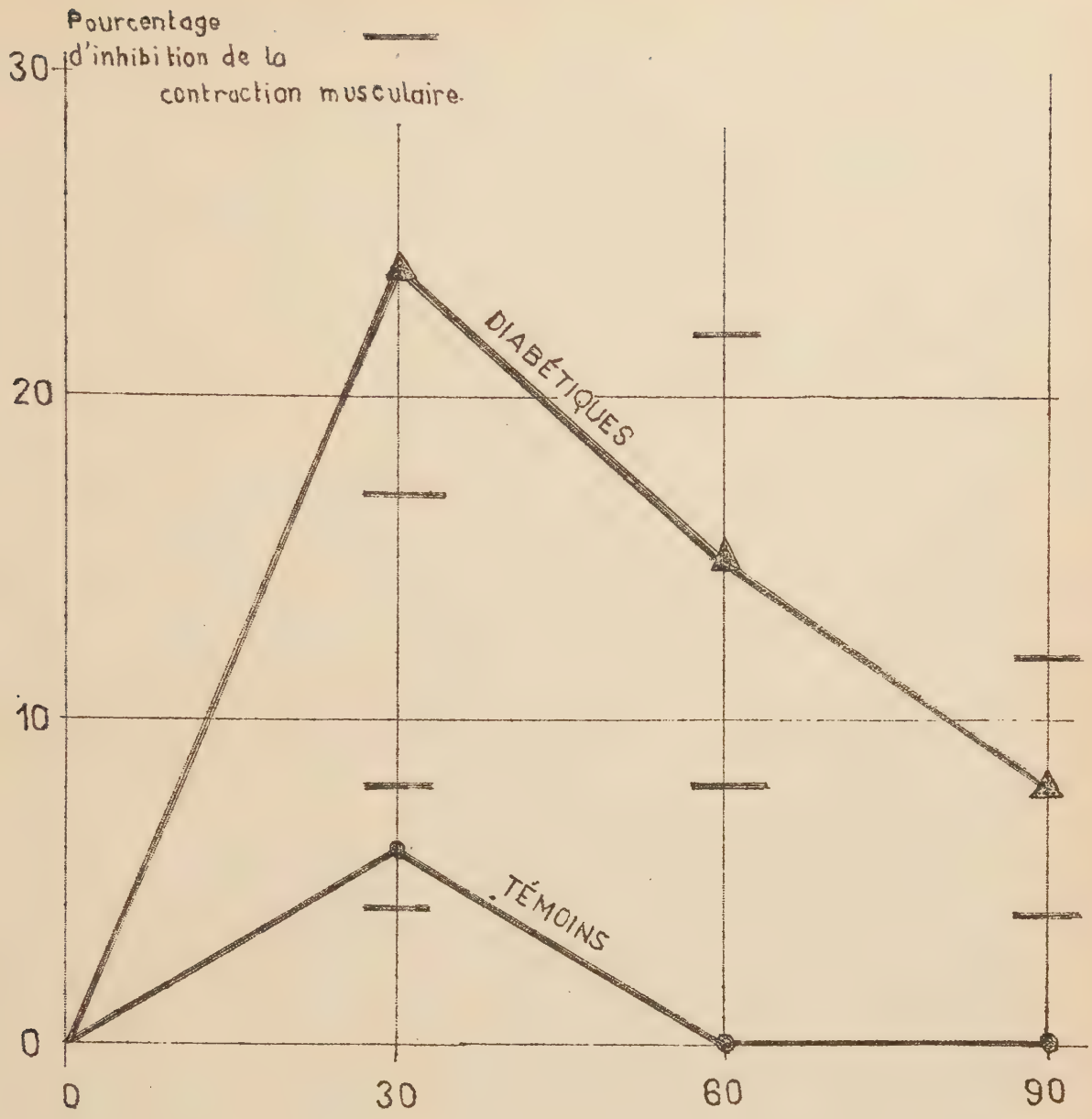
Animaux	Pourcentage de récupération de la contraction musculaire +
Témoins	
1	0
2	14,30
3	4
4	0
5	4
6	0
M ± sm	3,71 ± 2,24
Diabétiques	
1	27,20
2	87,50
3	66,50
4	11,90
5	51,80
6	65
M ± sm	51,65 ± 11,39
	F^{++} = 17,20
	F 0,01 = 10,04

+ Le pourcentage de récupération de la contraction musculaire de la patte du Rat est égal au rapport :

$$\frac{\text{Hauteur de la contraction 20 secondes après Néostigmine X 100}}{\text{Hauteur de la contraction avant d-tubocurarine}}$$

3) - Blocage neuromusculaire provoqué par l'administration successive de trois doses de Suxaméthonium chez le Rat diabétique -

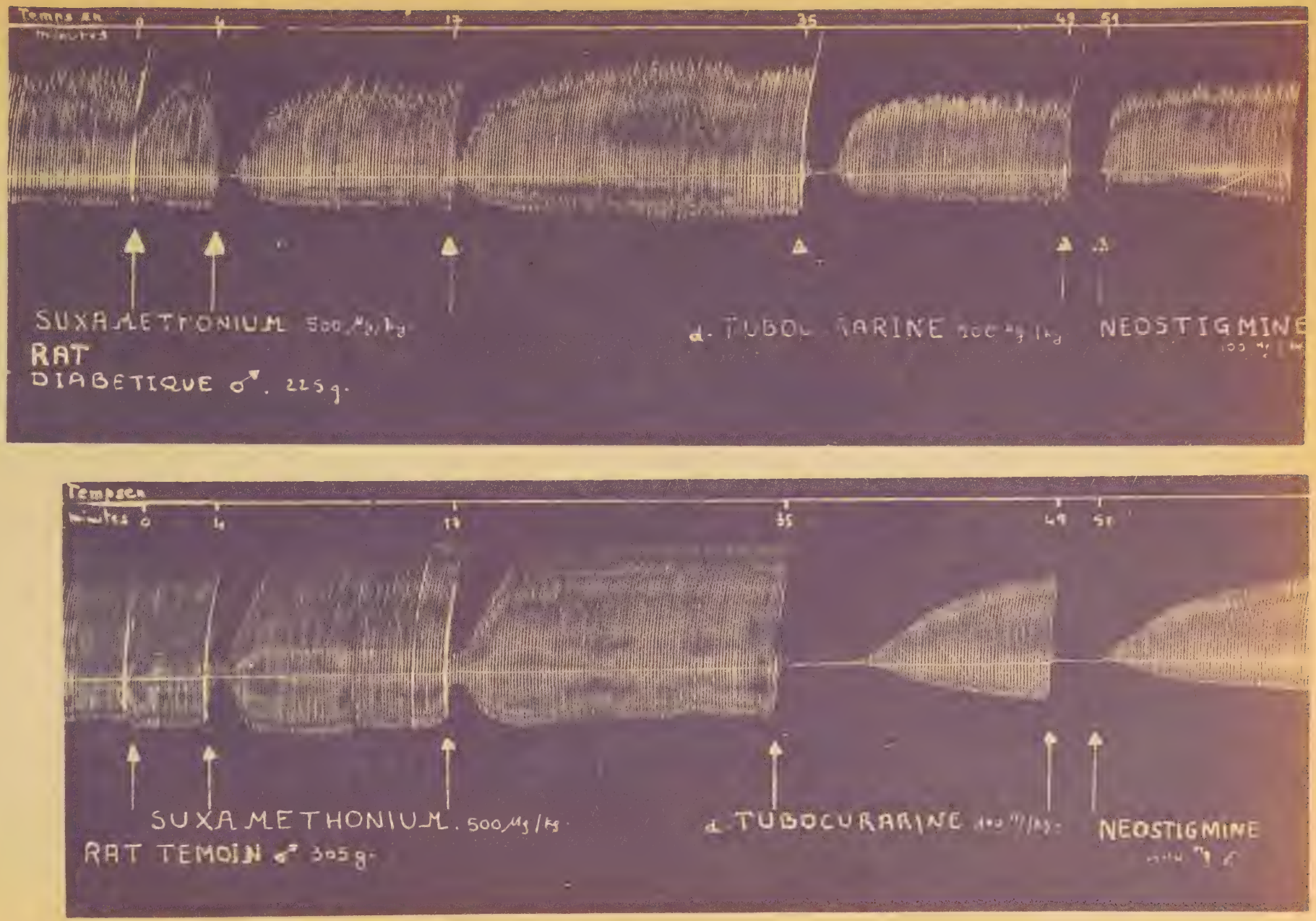
I5 rats dont 9 diabétiques reçoivent aux temps 0, 4 et I7 minutes 500/μg/Kg de Suxaméthonium. L'intensité de la contraction est mesurée de 30 en 30 secondes après l'injection. Ainsi que le montre le Tableau XXI l'effet curarisant est extrêmement variable à l'intérieur de chaque groupe. Lors de la première injection le blocage neuromusculaire est légèrement plus important chez les animaux diabétiques ($P<0,0I$). Aucune différence n'est visible lors des injections ultérieures . L'injection de la première dose de Suxaméthonium chez les rats normaux équivaut à une dose seuil, l'inhibition de la contraction musculaire est de 6 $\pm$ I,9 % , 30 secondes après l'administration et s'annule 30 et 60 secondes plus tard , alors que chez les animaux diabétiques pour les mêmes temps on obtient des inhibitions qui sont en moyenne 24 $\pm$ 7, I5 $\pm$ 7 et 8 $\pm$ 4 (figures 8 et 9) .



— Action curarisante du SUXAMETHONIUM administré par voie I.V. à la dose de 500 µg / Kg. chez le rat diabétique.

— L'erreur type de la moyenne pour chaque valeur de l'inhibition est indiquée par des lignes parallèles. Animaux témoins 6, diabétiques 9.

Fig. 8.



Action curarisante du Suxaméthonium et de la d-Tubocurarine chez le Rat diabétique.
Réversibilité du blocage neuromusculaire par la Néostigmine.

Fig. 9

TABLEAU XXI

ACTION CURARISANTE DU SUXAMETHONIUM ADMINISTRE PAR VOIE I.V.
A LA DOSE DE 500 γg/Kg CHEZ LE RAT DIABETIQUE

Rats	Pourcentage d'inhibition de la contraction musculaire de la patte pour trois doses successives de Suxaméthonium espacées de 4 et de I3 minutes													
	% d'inhibition après la Ière injection				% d'inhibition après la 2ème injection					% d'inhibition après la 3ème injection				
	inhibition maximale	temps en sec ap. l'injection 30	60	90	inhibition maximale	temps en sec après l'injection 30	60	90	I20	inhibition maximale	temps en sec après l'injection 30	60	90	I 20
Diabétiques														
I	26	26	22	6	94	94	88	76	60	84	84	73	60	50
2	75	75	65	44	I00	I00	I00	I00	I00	I00	I00	I00	I00	I00
3	22	22	II	5	I00	94	I00	I00	I00	I00	I00	I00	I00	I00
4	47	38	29	9	I00	I00	96	78	6I	85	83	52	28	24
5	I5	II	8	6	50	50	38	29	I7	4I	37	4I	29	22
6	32	24	0	0	72	60	72	56	40	60	60	32	I6	8
7	8	8	6	6	59	I5	52	59	59	69	6I	46	65	63
8	I8	II	0	0	72	62	72	69	55	25	25	2I	I8	I4
9	24	8	0	0	66	66	63	46	26	3I	3I	23	I5	4
M ± sm	29 ± 6,7	24 ± 7	I5 ± 7	8 ± 4,2	79 ± 6,5	7I ± 9,5	86 ±8,2	68 ± 7,8	57 ± 9,5	65 ± 8,6	64 ± 9,6	54 ±I0,I	47 ±II,6	42 ±I2
Témoins I	22	7	0	0	33	33	22	0	0	35	27	II	I0	8
2	0	0	0	0	35	30	33	30	23	37	30	23	20	I3
3	I5	5	0	0	6I	6I	43	I9	I3	45	40	I5	5	0
4	34	I4	0	0	55	55	50	35	26	I8	4	9	0	0
5	2I	4	0	0	89	8I	89	73	42	85	8I	85	70	44
6	I2	8	0	0	85	6I	85	85	69	89	59	85	78	48
M ± sm	I7 ± 4,6	6 ±I,9	0	0	59 ± 9,7	53 ± 7,8	59±II,5	40 ±I3,3	28 ± 9,8	5I ± II,8	40 ± II	38 ± I5	30±I3,8	I8 ±8,8
Signification			χ^2 = 4,I7 P < 0,05											

4) Discussion

Il est généralement admis que le blocage neuromusculaire produit par la Succinylcholine est fonction de l'hydrolyse du curarisant par les cholinestérases plasmatiques , BRUCKE (I5). Cette hypothèse est fondée sur le fait que la Succinylcholine est hydrolysée in vitro par la cholinestérase plasmatique, et que les agents anticholinestérasiques prolongent son action, LOW et Coll.(I02). De nombreux travaux semblent confirmer cette théorie; EVANS et Coll. en I952 (43, 44) constatent que la durée du blocage neuromusculaire est en corrélation étroite avec le taux de la pseudocholinestérase. Si cette dernière est artificiellement augmentée, la durée de l'apnée produite par une dose unique de Suxaméthonium diminue. STODDART en I960 (I32) a rapporté des faits similaires . Cependant il est certain que l'hydrolyse de la Succinylcholine, comparée à celle de l'Acétylcholine est extrêmement faible . De plus les agents anticholinestérasiques peuvent exagérer la réponse des curarisants sans que cette potentialisation soit en rapport direct avec l'inhibition des enzymes plasmatiques . KELLEN et Coll. en I966 (76) démontrèrent que des facteurs autres que l'activité de la cholinestérase plasmatique pouvaient intervenir dans l'activité de la Succinylcholine .

L'activité de la pseudocholinestérase plasmatique n'est pas significativement différente entre les rats diabétiques et témoins (Tableau XVIII). Toutefois l'activité cholinestérasique du muscle strié est augmentée par de nombreuses hormones et notamment par l'insuline , GRANITSAS et Coll. (57) et à chaque fois qu'un anabolisme marque apparaît .

Le diabète alloxanique s'accompagne d'un défaut d'incorporation du glucose et de l'acétate dans les lipides des nerfs

périphériques ELIASSON et Coll. (41), FIELD (46), d'une diminution de la vitesse de conduction ELIASSON (40). L'insuline administrée à des rats diabétiques ne ramène pas à des valeurs normales la plupart de ces modifications qui sont susceptibles d'influencer l'action des curarisants .

Quelques études ont montré que l'insuline, l'ACTH,la STH et l'Ocytocine ont une action directe sur les synapses KOLTAI et Coll. (82, 83). Ces expériences suggèrent qu'un équilibre hormonal harmonieux est nécessaire à l'obtention d'une réactivité normale de la plaque motrice .

VI - CONCLUSION

Nous avons entrepris le présent travail pour tenter de mettre en évidence une éventuelle modification de l'action et du métabolisme de quelques médicaments chez l'animal rendu diabétique par l'Alloxanne .

Ce composé a été utilisé avec un succès inégal pour créer le diabète chez le Lapin, le Rat et la Souris. L'état pathologique obtenu chez ces deux dernières espèces est généralement stable pendant plusieurs mois et la survie est bonne en l'absence de tout traitement . Nous avons exposé les différents travaux relatifs à l'action diabétogène de l'Alloxanne. Les théories concernant son mode d'action ont été discutées. Quelques hypothèses relatives à l'apparition chez l'Homme d'un diabète chimique voisin du précédent terminent la première partie de ce travail.

Nous nous sommes limités à l'étude de l'influence de l'état diabétique sur l'action ou le métabolisme des médicaments agissant principalement au niveau du système nerveux central, du système nerveux végétatif et de la plaque motrice .

A - ACTION DES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL CHEZ L'ANIMAL RENDU DIABETIQUE -

I) - Barbituriques et anesthésiques volatils

Nous avons mis en évidence une augmentation de l'activité du Thiopental et du Phénobarbital chez la Souris diabétique . Avec le Hébubarbital, qui est l'homologue oxygéné du Thiopental nous n'avons noté aucune modification dans l'effet hypnotique de ce composé chez les animaux diabétiques. Nous avons observé un ralentissement du métabolisme du Thiopental *in vivo* chez la Souris diabétique. La susceptibilité particulière des souris diabétiques aux effets du Phénobarbital est abolie lorsque ces dernières reçoivent de l'insuline .

La dégradation du Hébubarbital, du Thiopental et du Phénobarbital se feraient par des mécanismes biochimiques différents. Ce catabolisme "sélectif" des barbituriques expliquerait que l'état diabétique puisse n'influencer le métabolisme que de certains d'entre eux. Il est à noter que l'Hexobarbital et le Thiopental qui ont un sort métabolique sensiblement commun en ce sens qu'ils sont fixés fortement par les tissus et notamment par les lipides ont un effet anesthésique prolongé chez les animaux diabétiques. Quoique l'état diabétique provoque une diminution du catabolisme hépatique de l'Hexobarbital DIXON et Coll. (34) et du Thiopental ainsi que nous l'avons noté, il est vraisemblable que l'effondrement des réserves lipides chez les animaux diabétiques doit jouer un rôle dans le métabolisme de ces deux barbituriques .

Dans la série des anesthésiques volatils, nous n'avons noté qu'une hypersensibilité passagère des animaux diabétiques à l'action anesthésique de l'éther .

2) - Anesthésiques locaux

Nous avons constaté que l'action anesthésique du chlorhydrate de cocaïne sur la cornée du Lapin n'est pas modifiée d'une façon importante chez le Lapin diabétique, malgré l'apparition de troubles oculaires importants chez ces animaux .

3) - Excitants (Pentétrazol, Strychnine, Amphétamine)

Des trois excitants centraux que nous avons étudiés, l'action de l'Amphétamine est la seule à être influencée par l'état diabétique. Une diminution importante de l'effet excitant de ce composé a été observée chez les souris diabétiques groupées. Cette amine agit par l'intermédiaire des catécholamines et l'hyposensibilité des souris diabétiques à ces composés serait la raison de la faible réactivité de ces animaux à l'Amphétamine .

B - ACTION DES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX VEGETATIF

1) - Adrénaline, Nor-Adrénaline, Tyramine

Nous avons observé que l'action hypertensive des catécholamines est diminuée chez les animaux diabétiques. L'effet hypertenseur de l'Adrénaline est plus faible chez le Lapin diabétique. De la même façon l'Adrénaline, la Nor-Adrénaline et la Tyramine sont moins actives chez le Rat diabétique .

Nous avons noté un accroissement du catabolisme des catécholamines, l'élimination urinaire du méthoxyhydroxyphénylglycol étant environ six fois plus importante chez l'animal diabétique que chez le normal. L'hyposensibilité des animaux diabétiques aux catécholamines peut également s'expliquer par le défaut d'utilisation par le myocarde de ces animaux, des hydrates de carbone, du lactate et par l'abaissement de la synthèse de composés riches en énergie .

2) - Acétylcholine

Nous avons constaté que l'action hypotensive de l'Acétylcholine est plus importante chez le Rat diabétique que chez le normal. Toutefois aucun changement significatif de la valeur de la pseudocholinestérase plasmatique n'a été observé entre les deux groupes d'animaux .

C - ACTION DES MEDICAMENTS DE LA PLAQUE MOTRICE

Dans le groupe des acétylcholinomimétiques, nous n'avons observé qu'une prolongation peu importante de l'action curarisante du Suxaméthonium chez le Rat diabétique. Dans la série des antidépolarisants, la d-Tubocurarine se montre nettement moins active chez le rat diabétique et le blocage neuromusculaire obtenu par ce composé est inhibé plus rapidement par la Néostigmine.

Au total l'action d'un certain nombre de médicaments est influencée par l'état diabétique. Ceci n'est pas surprenant si l'on considère les désordres métaboliques profonds causés par le défaut de sécrétion d'insuline .

Une fois de plus on constate que les médicaments dont l'étude pharmacologique est généralement entreprise chez l'animal sain, n'agissent pas de la même façon chez l'animal malade. Dans le cas particulier du diabète, si l'on extrapole à l'espèce humaine dans laquelle cette affection est assez répandue, l'attention des cliniciens doit être attirée sur la prudence avec laquelle ils doivent manier les médicaments chez les diabétiques..

B I B L I O G R A P H I E

1 - ARCHIBALD R.M. -

Methods for the determination of alloxan, together with observations of certain properties of alloxan.
J. Biol. Chem., 1945, 158, 347.373.

2 - ASATOOR A.M., GALMAN B.R., JOHNSON J.R., MILNE M.D. -

The excretion of dexamphetamine and its derivatives.
Brit. J. Pharmacol., 1965, 24, 293.300.

3 - AXELROD J. -

Studies on sympathomimetic amines.
II. The biotransformation and physiological disposition of D-Amphetamine, D-P-Hydroxyamphetamine and D-Methamphetamine.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1954, 110, 315.326.

4 - AXELROD J. -

Metabolism of Epinephrine and other sympathomimetic amines.
Physiol. Rev., 1959, 39, 751.776.

5 - BAILEY C.C., BAILEY O.T. -

The production of diabetes mellitus in rabbits with alloxan.
J. Amer. Med. Ass., 1943, 122, 1165.1166.

6 - BAILEY O.T., BAILEY C.C., HAGAN W.H. -

Alloxan diabetes in the rabbit. A consideration of the morphologic and physiologic changes.
Am. J. Med. Sci., 1944, 208, 450.461.

7 - BAILEY C.C., BAILEY O.T., LEECH R.S. -

Alloxan diabetes with diabetic complications.
New England. J. Med., 1944, 230, 533.536.

8 - BANERJEE S., DITTMER K., DUVIGNEAUD V. -

A microbiological and fluorometric test for minute amounts of alloxan.
Science, 1945, 101, 647.649.

9 - BERTHOUD F. -

Diabète alloxanique et diabète humain.
Presse Méd., 1946, 54, 875.

10 - BEYER K.H., SKINNER J.T. -

The detoxication and excretion (and deamination) of beta-phenylisopropylamine (benzedrine).
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1940, 68, 419.432.

11 - BINET P. -

Recherches sur les relations existant entre l'action diabetogène de l'alloxanne et son action sur les corps sulfhydriles.
Thèse Doct. Pharm., PARIS 1956.

12 - BOURRINET P. -

Etude chez l'animal de l'influence de l'alcoolisation aigue et chronique sur l'activité des médicaments.
Thèse Doct. Pharm., PARIS 1964.

13 - BRODIE B.B., BURNS J.J., MARK L.C., LIEF P.A., BERNSTEIN E., PAPPER E.M. -

The fate of pentobarbital in man and dog and a method for its estimation in biological material.
J. Pharmacol. Exper. Ther., 1953, 109, 26.34.

14 - BRODIE B.B., MARK L.C., PAPER E.M., LIEF P.A., BERNSTEIN E., ROVENSTINE F.A. -

The fate of thiopental in man and a method for its estimation in biological material.
J. Pharmacol. Exper. Ther., 1950, 98, 85.96.

15 - BRÜCKE F. -

Dicholinesters of α-w-dicarboxylic acids and related substances.
Pharmacol. Rev., 1956, 8, 265.335.

16 - BRUCKMANN G., WERTHEIMER E. -

Alloxan studies : The action of alloxan homologues and related compounds.
J. Biol. Chem., 1947, 168, 241.256.

17 - BRUNSCHWIGG A., ALLEN J.G., OWENS F.M., THORNTON T.F. -

Alloxan in the treatment of insulin producing islet cell carcinoma of pancreas.
J. Amer. Med. Ass., 1944, 124, 212.216.

18 - BURN G.P., BURN I.H. -

Uptake of labelled noradrenaline by isolated atria.
Brit. J. Pharmacol., 1961, 16, 344.351.

19 - BURN G.P., RAND M.J. -

The action of sympathomimetic amines in animals treated with reserpine.
J. Physiol., 1958, 144, 314.336.

20 - BUTLER T.C. -

The metabolic hydroxylation of phenobarbital.
J. Pharmacol. Exper. Ther., 1956, 116, 326.336.

21 - BUTLER T.C., MAHAFFEE C., WADDELL W.J. -

Phenobarbital : Studies of elimination, accumulation, tolerance and dosage schedules.
J. Pharmacol. Exper. Ther., 1954, 111, 425.435.

22 - CHANAI RUANGSIRI -

Changes in islets of Langerhans in living mice after alloxan administration.
Anat. Rec., 1949, 105, 399.427.

23 - CHARALAMPOUS F.C., HEGSTED D.M. -

Effect of age and diet on development of cataracts in the diabetic rat.
Am. J. Physiol., 1950, 161, 540.544.

24 - COLLINS-WILLIAMS J., BAILEY C.C. -

Effect of uric acid in glutathione deficient rabbits.
Proc. Soc. Exp. Biol., N.Y. 1949, 71, 583.587.

25 - CONN J.W., HINERMAN D.L. -

Effect of alloxan upon functions and structure of normal and neoplastic pancreatic islets cells in man.
Am. J. Path., 1948, 24, 429.443.

26 - COOPERSTEIN S.J., LAZAROW A. -

Distribution of alloxan ^{14}C in islet and other tissues of the toad fish (opsanus tau).
Am. J. Physiol., 1964, 207, 423.430.

27 - COWAN F.F., CANNON C., KOPPANYI T., MAENGWYN-DAVIES G.D. -

Reversal of phenylalkylamine tachyphylaxis by norepinephrine.
Science, 1961, 134, 1069.1070.

28 - CROUT J.R. -

Enhancement of the chronotropic action of norepinephrine by tyramine.
Pharmacologist, 1963, 5, n° 2, 257.

29 - CRUICKSHANK E.W.H., KOSTERLITZ H.W. -

The utilisation of fat by the aglycoemic mammalian heart.
J. Physiol., 1941, 99, 208.223.

30 - DE MOOR P. -

Thèse pour concours des bourses de voyage Louvain 1947.

31 - DE MOOR P. -

Le diabète alloxanique. Contribution à l'étude de la pathogénie du syndrome.
Masson et Cie. édit., PARIS 1953, 208 pages.

32 - DENIGES M.G. -

Ein reagens auf ferrosalz und einige metalle der zink und eisengruppe.
Z. Anal. Chem., 1903, 42, 180.183.

33 - DHUNER K.G., NORDQUIST P. -

Sleep reinduced by cortisone and glucose in patients intoxicated with barbiturates and related drugs.
Acta Anesth. Scandinav., 1957, 1, 55.62.

34 - DIXON R.L., HART L.G., FOUTS J.R. -

The metabolism of drugs by liver microsomes from alloxan diabetic rats.
J. Pharmacol. Exper. Ther., 1961, 133, 7.11.

35 - DUBOWSKI K.M. -

A toluidine method for body-fluid determination.
Clin. Chem., 1962, 8, n° 3, 215.235.

36 - DUBSKY J.V., KEUNING K.J., SINDELAR V. -

Reaktionen und salzbildungen des alloxans und alloxatins systematischer ausbander atomgruppen in der analytischen chemie.
Rec. Trau. Chim., 1940, 59, 492.495.

37 - DUFFY E. -

Alloxan diabetes in the rabbit.
J. Path. and Bact., 1945, 57, 199.212.

38 - DUNN S.J., Mc. LETCHIE N.G.B. -

Experimental alloxan diabetes in the rat.
Lancet, 1943, 2, 384.387.

39 - DUNN S.J., SHEEHAN H.L., Mc. LETCHIE N.G.B. -

Necrosis of islets of Langerhans produced experimentally.
Lancet, 1943, 1, 484.487.

40 - ELIASSON S.G. -

Nerve conduction changes in experimental diabetes.
J. Clin. Invest., 1964, 43, 2353.2358.

41 - ELIASSON S.G., HUGHES A.H. -

Cholesterol and fatty acid synthesis in diabetic nerve and spinal cord.
Neurology (Minneap.), 1960, 10, 143.147.

42 - ERLANDER S.R. -

Common enzyme deficiencies may cause atherosclerosis and diabetes mellitus.
Enzymologia, 1965, 28, n° 3, 139.151.

43 - EVANS F.T., GRAY P.W.S., LEHMANN H., SILK E. -

Sensitivity to succinylcholine in relation to serum cholinesterase.
Lancet, 1952, 1, 1229.1230.

44 - EVANS F.T., GRAY P.W.S., LEHMANN H., SILK E. -

Effect of pseudocholinesterase level on the action of succinylcholine in man.
Brit. Med. J., 1953, 1, 136.138.

45 - FALKMER S. -

Experimental diabetes research in fish.
Acta Endocrinol., 1961, suppl. 59, 1.122.

46 - FIELD R.A. -

Altered nerve metabolism in diabetes.
Diabetes, 1966, 15, 696.698.

47 - FISHER R.B., LINDSAY D.B. -

The action of insulin on the penetration of sugars into the perfused heart.
J. Physiol., 1956, 131, 526.541.

48 - FOGLIA U.G., RODRIGUEZ R.R., SCHUSTER N. -

Influence of sex in rat diabetes.
Proc. Amer. Diabetes Ass., 1946, 6, 511.

49 - FOLDES F.F. -

Factors which alter effects of muscle relaxants.
Anesthesiology, 1959, 20, 464.504.

50 - GARROD A.B. -

A treatise on gout and rheumatic gout.
LONDON 1876, 3rd. ed., p. 472.

51 - GILCHRIST W.S.C., LYNCH M.J.C. -

Organic hyperinsulinism treated with alloxan.
Lancet, 1951, 260, 440.442.

52 - GOLDNER M.G., GOMORI G. -

Alloxan diabetes in the dog.
Endocrinology, 1943, 33, 297.308.

53 - GOMORI G., GOLDNER M.G. -

Acute nature of alloxan damage.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1945, 58, 232.233.

54 - GOODALL Mc.C., KIRSHNER N., ROSEN L. -

Metabolism of noradrenaline in the human.
J. Clin. Invest., 1959, 38, 707.714.

55 - GOODMAN L.S., GILMAN A. -

The pharmacological basis of therapeutics.
Mc. Millan edit., NEW-YORK 1958.

56 - GORANSON E.S., ERULKAR S.D. -

The effect of insulin on the aerobic phosphorylation of creatine in tissues from alloxan diabetic rats.
Arch. Biochem. Biophys., 1949, 24, 40.48.

57 - GRANITSAS A.N., DEDE N., PHILIPPU A.J. -

Effect of testosterone propionate and insulin on muscle cholinesterase activity.
Nature, 1960, 185, 320.321.

58 - GRIFFITHS M. -

Uric acid diabetes.
Biol. Chem., 1948, 172, 853.854.

59 - HAMMARSTRÖM L., ULLBERG S. -

Specific uptake of labelled alloxan in the pancreatic islets.
Nature, 1966, 212, n° 12, 708.709.

60 - HANSON L.C.F. -

Evidence that the central action of (+) amphetamine is mediated via catecholamines.
Psychopharm., 1967, 10, 289.297.

61 - HAUGAARD E.S., HAUGAARD N. -

Diabetic metabolism. I.- Carbohydrate utilization and high energy phosphate formation in heart homogenates from normal and alloxan diabetic rats.
J. Biol. Chem., 1964, 239, 705.709.

62 - HERMAN J.B. -

Gout and diabetes
Metabolism, 1958, 7, 703.706.

63 - HERTTING G., AXELROD J., PATRICK R.W. -

Actions of cocaine and tyramine on the uptake and release of H^3-norepinephrine in the heart.
Biochem. Pharmacol., 1961, 8, 246.247.

64 - HESTRIN S. -

The reaction of acetylcholine and other carboxylic derivatives with hydroxylamine and its analytical application.
J. Biol. Chem., 1949, 180, 249.261.

65 - HODGES R.J.H. -

Prolonged apnœa following succinyldicholine (Letter).
Lancet, 1953, 2, 1210.

66 - HUGHES H., WARE L.L., YOUNG F.G. -

Diabetogenic action of alloxan.
Lancet, 1944, 246, part I, 148.150.

67 - HULTMAN E. -

Rapid specific method for determination of aldosaccharides in body fluids.
Nature, 1959, 183, 108.

68 - HURTLEY W.H., WOOTON W.O. -

The interaction of alloxan and glycine.
J. Chem. Soc., 1911, 99, 288.296.

69 - HYVARINEN A., NIKKILA E.A. -

Specific determination of blood glucose with O-toluidine.
Clin. Chem. Acta, 1962, 7, 141.143.

70 - INGLE D.J. -

Experimental diabetes in diabetes.
R.H. WILLIAM ed., NEW-YORK, Hœber, 1960, p. 297.

71 - JACOBS H.R. -

Hypoglycemic action of alloxan.
Proc. Soc. Exp. Biol., N.Y., 1937, 37, 407.409.

72 - JACOBSEN E., GAD I. -

Die Ausscheidung des β-phenylisopropylamines bei Menschen Naunyn-Schmiedeberg's.
Arch. Exp. Path. Pharmak., 1940, 196, 280.289.

73 - JAILER J.W., GOLDBAUM L.R. -

Studies on the plasma concentration and tissue distribution of sodium pentothal (sodium ethyl (1-methyl butyl) thiobarbiturate).
J. Lab. Clin. Med., 1946, 31, 1344.1349.

74 - JANES R.G., WINNICK T. -

Distribution of ^{14}C labelled alloxan in the tissues of the rat and its mode of elimination.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1952, 81, 226.229.

75 - KADOTA I. -

Studies on experimental diabetes mellitus, as produced by organic reagents oxine diabetes and dithizone diabetes.
J. Lab. Clin. Med., 1950, 35, 568.591.

76 - KELEMEN M.H., VOLLE R.L. -

Plasma cholinesterase activity and neuromuscular paralysis by succinylcholine.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1966, 159, n° 2, 477.483.

77 - KELLER R.E., ELLENBOGEN W.C. -

The determination of d-amphetamine in body fluids.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1952, 106, 77.82.

78 - KENNEDY W.B., LUCKENS F.D.W. -

Observations on alloxan diabetes.
Proc. Soc. Exp. Biol., N.Y. 1944, 57, 143.149.

79 - KESSLER J.I. -

Effect of diabetes and insulin on the activity of myocardial and adipose tissue lipoprotein lipase of rats.
J. Clin. Invest., 1963, 42, 362.367.

80 - KIRSHNER N., GOODALL Mc.C., ROSEN L. -

Metabolism of dl-adrenaline 2-^{14}C in the human.
Proc. Soc. Exp. Biol., N.Y. 1958, 98, 627.630.

81 - KLEBANOFF S.J. -

Factors affecting the activity of alloxan in vitro.
Can. J. Biochem. Physiol., 1955, 33, 780.791.

82 - KOLTAI M., MINKER E. -

The effect of ganglionic blocking agents in normal and pancreas diabetic cats after prolonged heparin treatment.
Med. Pharmacol. Exp., 1966, 15, 519.524.

83 - KOLTAI M., MINKER E. -

The direct effect of some endocrine factors on the synaptic transmission in the peripheral sympathetic ganglia.
Acta Physiol. Hung (in Press).

84 - KOPIN I.J., AXELROD J., GORDON E. -

The metabolic fate of ^{3}H-epinephrine and ^{14}C-metanephrine in the rat.
J. Biol. Chem., 1961, 236, 2109.2113.

85 - KOPIN I.J., GORDON E. -

Metabolic fate of circulating, bound, and reserpine and tyramine released H^{3}-norepinephrine.
Fed. Proc., 1962, 21, 332.

86 - KREBS H.A., EGGLESTON L.U. -

The effect of insulin on oxidations in isolated muscle tissue.
Biochem. J., 1938, 32, 913.925.

87 - KREISBERG R.A. -

Effect of diabetes and starvation on myocardial tryglyceride and free fatty acid utilization.
Am. J. Physiol., 1966, 210, n° 2, 379.384.

88 - KUNTZMAN R., JACOBSON M.M. -

On the mechanism of heart norepinephrine depletion by tyramine, guanethidine and reserpine.
J. Pharm. Exper. Ther., 1964, 144, n° 3, 399.404.

89 - LANDAU B.R., RENOLD A.E. -

The distribution of alloxan in the rat.
Diabetes, 1954, 3, 47.50.

90 - LANG L. -

Wien. med. Wschr., 1866, 16, 1512.

91 - LANGE W.E., FOYE W.D. -

Metal chelates of alloxan.
J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 1956, 45, 699.701.

92 - LAROCHE M.J. -

Sur la sensibilité de l'animal tuberculeux à l'activité pharmacodynamique des médicaments.
Thèse Doct. Etat Pharm., PARIS 1957.

93 - LAZAROW A. -

Protective effect of glutathione and cysteine against alloxan diabetes in the rat.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1946, 61, 441.447

94 - LAZAROW A. -

Factors controlling the development and progression of diabetes.
Physiol. Rev., 1949, 29, 48.74.

95 - LAZAROW A. -

Alloxan diabetes and the mechanism of beta-cell damage by chemical agents : in experimental diabetes;
A symposium edited by J.P. HOET, F.G. YOUNG, J.P. DE LA FRESNAYE, G.H. SMITH, SPRINGFIELD 22, I, 11 Thomas 1954, 49.81.

96 - LAZAROW A., BERMAN J. -

The production of diabetes in the toadfish with alloxan.
Biol. Bull., 1947, 93, 219.

97 - LEE J.M., STETTEN D. -

Studies in alloxan metabolism. I.- The distribution and excretion of injected alloxan.
J. Biol. Chem., 1952, 197, 205.214.

98 - LEECH R.J., BAILEY C.C. -

Blood alloxan and blood glutathione in rabbits injected with alloxan.
J. Biol. Chem., 1945, 157, 525.542.

99 - LIEBIG J.V. -

Alloxan in enimen thierischen secrete.
Ann. Chem., 1862, 121, 80.82.

100 - LINDMAR R., MUSCHOLL E. -

Die wirkung von cocain, guanethidin, reserpin, hexamethonium, tetracain and psicain auf die noradrenalin.Freisetzung aus dem herzen.
Arch. Exp. Path. Pharmak., 1961, 242, 214.227.

101 - LOUBATIERES A., BOUYARD P. -

Contribution à l'étude du mécanisme d'élaboration de l'alloxanne dans l'organisme animal et humain.
C.R. Acad. Sci., PARIS 1951, 232, 257.258.

102 - LOW H., TAMMELIN L.E. -

On succinylcholine, a neuromuscular blocking drug and its synergism with TEPP.
Acta Physiol. Scand., 1951, 23, 78.84.

103 - MAC DONALD M.K. -

Histochemical observations on the sulphydryl content of pancreatic islets after administration of diabetogenic substances.
Quart. J. Exptl. Physiol., 1959, 44, 177.182.

104 - MARSH D.F. -

The distribution metabolism and excretion of d-tubocurarine chlorine and related compounds in man and other animals.
J. Pharmacol. Exper. Therap., 1952, 105, 299.316.

105 - MERKLEN F.P. -

Les diabètes expérimentaux.
Vigot Frères édit., PARIS 1952.

106 - MIKKELSEN W.M. -

The possible association of hyperuricemia and or gout with diabetes mellitus.
Arthritis and Rheumatism, 1965, 8, n° 5, 853.864.

107 - MINKER E., KOLTAI M. -

Effect of ganglionic blocking agents on synaptic transmission in diabetic cats.
Acta Physiol. Hung., 1964, 25, 105.110.

108 - MULDER E. -

Ueber von harmsaure abgelectete korper.
Ber. Deut. Chem. Ges., 1873, 6, 1010.1015.

109 - MURRELL L.R., NALE P.F. -

Experimental diabetes in the catfish : normal and alloxan diabetic blood glucose and pancreatic histology.
Endocrinology, 1959, 64, 542.550.

110 - PATTERSON J.W., LAZAROW A., LEVEY S. -

Alloxan and dialuric acid, their stabilities and ultraviolet absorption spectra.
J. Biol. Chem., 1949, 177, 187.196.

111 - PATTERSON J.W., LAZAROW A., LEVEY S. -

Reactions of alloxan and dialuric acid with the sulfhydryl group.
J. Biol. Chem., 1949, 177, 197.204.

112 - POTTER L.T., AXELROD J., KOPIN I.J. -

Differential binding and release of norepinephrine and tachyphylaxis.
Biochem. Pharmacol., 1962, 11, 254.256.

113 - QUEVAUVILLER A. -

La Pathopharmacodynamie
Presse Méd., 1962, 70, 923.924.

114 - QUEVAUVILLER A., PODEVIN R., COMOY E. -

Action de l'adrénaline et de la nor-adrénaline chez le Lapin et le Rat rendus diabétiques par l'alloxanne.
Ann. Pharm. Fr., 1965, 23, 389.394.

115 - QUEVAUVILLER A., SARRAZIN G. -

Activité analgésique du chlorhydrate de morphine chez la Souris normale et la Souris impaludée par Plasmodium Berghei (V et L)
Ann. Pharm. Fr., 1965, 23, 645.648.

116 - QUEVAUVILLER A., TREMOLIERES J., FAUQUET J.P.

Activité hypnotique comparée du Penthiobarbital chez le Rat soumis à un régime équilibré et à un régime hyperlipidique.
C.R. Soc. Biol., 1965, 159(5), 1126.1129.

117 - QUINTON R., HALLIWELL G. -

Effects of α-methyldopa and Dopa on the amphetamine excitatory response in reserpinized rats.
Nature, 1963, 200, 178.179.

118 - RANDRUP A., MUNKVAD I. -

Role of catecholamines in the amphetamine excitatory response.
Nature, 1966, 211, n° 5048, 540.

119 - RECH R. -

Antagonism of reserpine behavioral depression by d-amphetamine.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1964, 146, 369.376.

120 - REGNIER J. -

Méthode de mesure de l'activité des anesthésiques locaux.
Thèse Doct. Méd., 203p., Brulliard, Saint-Dizier 1929.

121 - RESNIK R.A., CECIL H. -

The copper complex of alloxanic acid.
Arch. Biochem. Biophys., 1956, 61, 179.185.

122 - RESNIK R.A., WOLFF A.R. -

The reaction of alloxan with glutathione and protein.
Arch. Biochem. Biophys., 1956, 64, 33.50.

123 - RICHARDSON G.M., CANNAN R.K. -

The dialuric acid alloxan equilibrium.
Biochem. J., 1929, 23, 68.77.

124 - RICHET G., FABRE J., FREUDENREICH (J. de), PODEVIN R. -

La tolérance médicamenteuse au cours de l'insuffisance rénale.
Masson et Cie. édit., PARIS 1966, 48p.

125 - RICHTER D. -

Elimination of amines in man.
Biochem. J., 1938, 32, 1763.1769.

126 - RODRIGUEZ R.R. -

Accion de las glandulas y hormonas sexuales en el metabolismo de los hydratos de carbono y en la diabetes.
Public. Inst. Biol. Med. Exp., BUENOS-AIRES 1950.

127 - SCHNEIDER R.W., LEWIS L., MOSES J., Mc. CULLAGH E.P. -

Retinal hemorrhage and lens changes in alloxan diabetes in rabbits.
Proc. Central Soc. Clin. Res., 1944, 17, 17.18.

128 - SELINGSON D., SELINGSON H. -

The conversion of alloxan to alloxanic acid in plasma.
J. Biol. Chem., 1951, 190, 647.657.

129 - SPECTOR S., SJOERDSMA A., UDENFRIEND S. -

Blockade of endogenous norepinephrine synthesis by α-methyl-tyrosine, an inhibitor of tyrosine hydroxylase.
J. Pharmacol. Exp. Therap., 1965, 147, 86.95.

130 - STADIE W.C., HAUGAARD N., PERLMUTTER M. -

The effect of insulin upon pyruvate utilization by pigeon muscle.
J. Biol. Chem., 1948, 172, 567.577.

131 - STARE F.J., BAUMAN C.A. -

The effect of insulin on muscle respiration.
J. Biol. Chem., 1940, 133, 453.466.

132 - STODDART J.C. -

The suxamethonium pseudocholinesterase relationship.
Brit. J. Anaesth., 1960, 32, 466.469.

133 - STRECKER A. -

Notiz über eine ergenthumliche oxydation durch alloxan.
Ann. Chem., 1862, 123, 363.365.

134 - TALBOT J.H. -

Gout, 2nd ed., NEW-YORK and LONDON, Grune and Stratton 1957, 145.146.

135 - TROUSSEAU A. -

Lectures on clinical medicine, 1870, vol. 3, 497, New Sydenham society LONDON.

136 - VEKSLER R.I. -

Alloxan destruction in blood of animals.
Biochemistry, USSR Engl. Transl., 1956, 21, 562.565.

137 - VINCENT D. -

La cholinestérase dans la néphrose lipoïdique.
Clinica chimica acta, 1958, 3, n° 1, 104.107.

138 - WADELL W.J., BUTLER T.C. -

The distribution and excretion of phenobarbital.
J. Clin. Invest., 1957, 36, 1217.1226.

139 - WHITEHOUSE F.W., CLEARY W.J. -

Diabetes mellitus in patients with gout.
J. Am. Med. Ass., 1966, 197, 73.76.

140 - WHYTT R. -

The works of Robert Whytt, 1768, 557, EDIMBURGH.